FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1977 - N° 59

L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE A FORME TUMORALE

(à propos d'un cas)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 17 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard FOURNERET

né le 21 Juillet 1950

à DIJON

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE
++++++++++++++++++++++

M. J.B. BOUHEY : Doyen

M. A. MARIN : Assesseur

M. R. PUTELAT : Assesseur

M. J.P. DIDIER : Assesseur

M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire

M. F. BARON : Professeur Honoraire

Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : P. PADIEU

Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire

Clinique Chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER

Clinique Médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0027

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Bactériologie, Virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et obstétrique : J. SALASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : R. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénérologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

* * *

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur F. DESTAING

Membres : Messieurs les Professeurs R. MICHIELS

L. JEANNIN

P. LOUIS

Membre invité : Monsieur le Docteur P. FAGUER

A Marie-France, avec toute mon affection.

A mon fils Julien, avec toute ma tendresse.

A mes parents, avec ma reconnaissance.

A mes beaux-parents.

A ma soeur.

A mes belles-soeurs et beaux-frères.

A ma famille.

A mes amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur F. DESTAING

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes sensible à la bienveillance de son accueil et aux qualités de son enseignement.

Qu'il veuille bien recevoir ici l'assurance de notre respectueuse gratitude et de notre profond respect.

A nos Juges

Monsieur le Professeur R. MICHIELS

Nous avons pu apprécier au cours de nos études la valeur de son enseignement et l'étendue de ses connaissances.

Qu'il soit assuré de notre entière reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur L. JEANNIN

Nous tenons à le remercier vivement pour l'aide précieuse et les conseils judicieux qu'il nous prodigua dans la rédaction de cette thèse.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur P. LOUIS

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de nous avoir initié à la Cardiologie.

Qu'il trouve ici la marque de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur P. FAGUER

Il a inspiré le sujet de cette thèse et en a animé la rédaction.

Qu'il soit assuré de notre grande reconnaissance et de nos remerciements.

A Monsieur le Docteur G. PLAUCHU

C'est dans son service que nous avons connu et suivi le malade qui fait l'objet de cette thèse.

Nous sommes très sensible à ses qualités humaines.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A Messieurs les Docteurs L. CHARVILLAT et A. BAYLE

Nous tenons à les remercier vivement pour leur précieuse collaboration et les informations qu'ils ont bien voulu nous donner.

A nos maîtres de stages hospitaliers dijonnais

Monsieur le Professeur P. BARRY

Monsieur le Professeur P. CORTET

Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY

Monsieur le Professeur C. FERRY

Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

Monsieur le Professeur F. DESTAING

Monsieur le Professeur M. GAUDET

Monsieur le Professeur J.M. AUTISSIER

Monsieur le Professeur P. LOUIS

Monsieur le Professeur G. RIFLE

A nos maîtres de l'hopital de Mâcon

Monsieur le Docteur P. GALLOIS

Monsieur le Docteur G. PLAUCHU

Monsieur le Docteur J. CAVALLARO

Messieurs les Docteurs BADINAND et DANJOU

Messieurs les Docteurs LEQUIN et HUTINEL

A nos camarades d'Internat.

* * *

I N T R O D U C T I O N

A propos de l'observation privilégiée d'un malade de l'hopital de Mâcon (service du Docteur Plauchu), atteint d'une aspergillose bronchique à forme tumorale, nous nous proposons de faire une revue générale du sujet, décrit dans la littérature sous les termes extrêmement variés de bronchite muco-membraneuse, bronchite plastique, bouchons et moules bronchiques, "mucoïd impaction of the bronchi", aspergillose allergique bronchique, aspergillose bronchique à forme obstructive.

La confusion générale qui ressort de ce tour d'horizon nous a amené dans un but de clarification à choisir le plan suivant :

1ère partie : notre observation.

2ème partie : commentaires et revue de la littérature en suivant l'ordre qui nous a paru le plus proche de la réalité et de l'intérêt diagnostique :

- rôle de l'endoscopie.
- rôle de l'examen anatomopathologique.
- données cliniques et radiologiques.
- place des examens mycologique et sérologique, intérêt des tests de sensibilisation aspergillaire.
- étude du terrain à partir de laquelle nous proposerons une classification nosologique de la maladie aspergillaire.
- traitement et résultats.

Conclusions.

O B S E R V A T I O N

Monsieur B... A., 33 ans, d'origine portugaise, sans antécédent notable en dehors d'un diabète traité depuis plusieurs années par des antidiabétiques oraux, nous fut adressé au début du mois d'avril 1976 par son médecin traitant pour acido-cétose grave à l'occasion d'un état fébrile.

L'acido-cétose grave étant confirmée par la clinique et la biologie, une réanimation immédiate était entreprise.

Dès le lendemain matin, était découvert un souffle tubaire axillaire gauche et la radiographie pulmonaire [1] confirmait l'existence d'une opacité arrondie du lobe supérieur gauche. La numération-formule sanguine objectivait une polynucléose et la cuti s'avérait négative. Un traitement par pénicilline (6 millions d'unités par jours) était mis en route puis remplacé quelques jours plus tard par une ampicilline (2g par jour), à laquelle devait être associée par la suite la gentamycine (160 mg par jour).

Rapidement, l'évolution pneumologique devait s'avérer inhabituelle puisqu'une dizaine de jours après l'admission, la fièvre persistait, et alors que l'opacité constatée à gauche à l'entrée avait pratiquement disparu, apparaissait un infiltrat inhomogène du lobe supérieur droit.

Ala fin du mois d'avril, devant l'extension de l'image infiltrative du lobe supérieur droit, l'apparition d'une excavation dans le même territoire [2] et la résistance à l'antibiothérapie, le docteur Faguer réalisait une fibroscopie bronchique. Celle-ci devait révéler l'obstruction subtotale des trois **segmentaires** du lobe supérieur droit (1) (2) et d'une segmentaire du lobe inférieur droit par des formations pseudo-tumorales, de couleur blanchâtre, granu-

leuses, adhérentes, impossibles à retirer par aspiration bronchique ou même à fragmenter par la pince à biopsie. L'une des formations du lobe supérieur droit réalisait l'aspect d'un moule bronchique que la pince permettait d'étirer dans la bronche souche droite sans pouvoir le détacher (3)(4). Des biopsies non sanglantes de taille satisfaisante étaient cependant obtenues. Les mêmes lésions endobronchiques étaient retrouvées au niveau du tronc apico-dorsal gauche.

L'hypothèse de la mycose étant soulevée en premier lieu, des examens bactériologiques et anatomo-pathologiques orientés étaient demandés ainsi qu'un séro-diagnostic aspergillaire. Un traitement associant la flucytosine (ANCOTIL*) à la dose de 100mg/kg/jour et la nystatine (MYCOSTATINE*) en aérosols était entrepris. Quelques jours plus tard, les résultats de l'examen histologique des pièces de biopsie bronchique réalisé par le docteur Charvillat révélaient la destruction de l'épithélium bronchique et son remplacement par un feutrage d'éléments mycéliens enchevêtrés, parfois parallèles, paraissant segmentés, ramifiés et pourvus d'une membrane nette, bien colorée ; leur calibre était estimé à 5 microns. Aucune spore n'était observée. Le diagnostic d'aspergillose, vraisemblable histologiquement était confirmé par la sérologie: immunofluorescence positive au 1/20^{e}, deux arcs de précipitation avec Aspergillus Fumigatus lors de la réaction d'Ouchterlony.

Courant mai, l'état s'aggravait du fait de l'apparition de plusieurs excavations au sein de l'image infiltrative du lobe supérieur droit [3]. Dans l'hypothèse d'une surinfection microbienne en amont de l'obstruction bronchique aspergillaire, un traitement antibiotique associant ampicilline (3g par jour)-gentamycine (240mg par jour) puis céphalosporine (4g par jour)-gentamycine (240 mg par jour) était repris ; parallèlement, les doses de flucytosine étaient portées à 200 mg par kilo et par jour et l'amphotéricine B remplaçait la nystatine dans les aérosols.

Une nouvelle fibroscopie était réalisée à la mi-mai, elle révélait outre les mêmes lésions endobronchiques, l'apparition dans tout l'arbre bronchique d'une grande quantité de pus verdâtre composé de staphylocoques et de colibacilles. L'examen anatomo-pathologique était comparable au précédent.

La deuxième moitié du mois de mai devait être marquée par une aggravation de l'état clinique et radiologique, mais bien entendu, vu la diffusion des lésions, toute idée de lobectomie était écartée ; le diabète restait très mal équilibré malgré de fortes doses d'insuline-protamine-zinc.

Au début du mois de juin, une expectoration quotidienne de deux à trois crachoirs de pus parvenait à vider partiellement les abcès, et la troisième fibroscopie bronchique montrait une très nette amélioration puisque les bouchons aspergillaires avaient disparu à droite, alors qu'à gauche, l'obstruction aspergillaire persistait au niveau du tronc apico-dorsal.

L'examen bactériologique des crachats ne révélant que la présence de streptocoques, la gentamycine était arrêtée. Les amas mycéliens s'avéraient rares à l'examen histologique. Enfin, les cultures sur milieux de Sabouraud des crachats et des prélèvements bronchiques recueillis précédemment revenaient négatives, ce qui malheureusement ne permettait pas de réaliser d'antibiogramme sur la souche aspergillaire.

Une amélioration certaine tant de l'état pulmonaire avec tarissement progressif de l'expectoration que de l'état général et rédiologique était notée à partir de la mi-juin. L'insuline-protamine-zinc était remplacée bénéfiquement par la Rapitard. Les doses de flucytosine étaient diminuées et ramenées à 100mg/kg/jour.

Fin juin, alors que les derniers clichés pulmonaires objectivaient la constitution de séquelles fibro-cavitaires, la 4^{e} fibroscopie bronchique ne montrait plus qu'un aspect inflammatoire banal de la muqueuse bronchique. Aucun bouchon aspergillaire n'était retrouvé. L'examen anatomo-pathologique ne révélait que de très rares filaments mycéliens isolés, paraissant dégénératifs.

Début juillet, la céphalosporine utilisée depuis un mois et demi était remplacée par l'ampicilline per os (3 g par jour). La recherche des B.K. dans les prélèvements antérieurs revenait négative, tant à la culture sur Loewenstein qu'à l'inoculation aux cobayes.

Le 9 juillet 1976, devant l'amélioration indiscutable clinique, endoscopique et radiologique [4], le départ du malade était décidé avec un traitement associant :

- flucytosine : 10 comprimés par jour soit 100 mg/kg/jour pendant deux mois.
- ampicilline (2 g par jour) pendant deux semaines.
- insulinothérapie et glucophage retard.

Les aérosols d'amphotéricine B étaient définitivement arrêtés.

Le malade était revu en consultation à la fin de juillet; tout allait bien.

Par contre, le 12 septembre 1976, monsieur B... A. devait être réhospitalisé pour une nouvelle pneumopathie droite avec poussée d'acido-cétose. La radiographie pulmonaire d'entrée montrait à droite, outre les séquelles fibro-bulleuses du sommet, un aspect infiltratif, inhomogène du lobe inférieur droit, le poumon gauche était sain. L'association ampicilline (3 g par jour) -gentamycine (120 mg par jour) était reprise et le docteur Faguer réalisait une 5^{e} fibroscopie bronchique. Aucune trace d'aspergillose n'était retrouvée et l'on ne notait que la présence d'un abondant matériel purulent. L'examen anatomopathologique était négatif de même que les cultures du liquide bronchique sur milieu de Sabouraud. Le sérodiagnostic aspergillaire était positif à 1/40^{e} à l'immunofluorescence tandis que deux arcs de précipitation avec Aspergillus Fumigatus étaient retrouvés à la réaction d'Ouchterlony. Le traitement antifongique était définitivement abandonné et le malade rentrait chez lui le 23 septembre 1976, guéri, les images pulmonaires de la base droite ayant pratiquement disparu.

La date de reprise du travail était fixée pour le début du mois d'octobre. Depuis, le malade a repris une activité quasi-normale malgré l'apparition cet automne d'une rétinopathie diabétique qui assombrit notoirement le pronostic.

En conclusion :

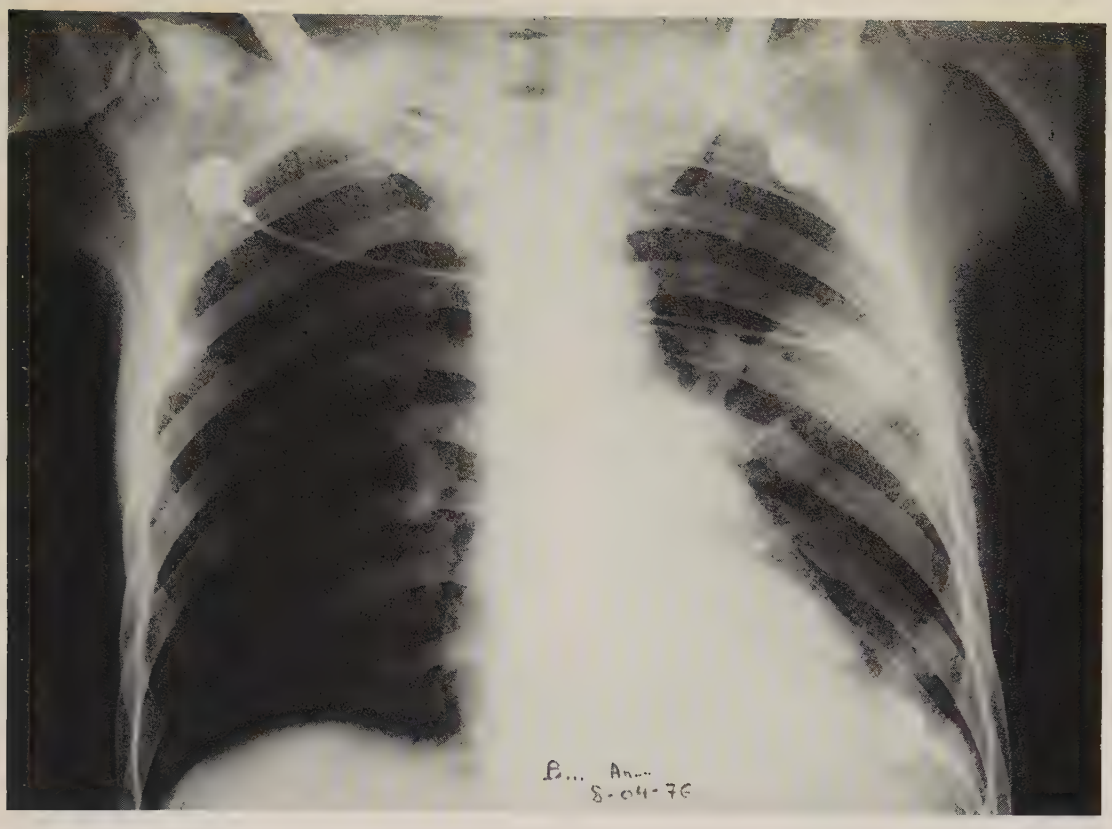
A l'occasion d'une hospitalisation pour acido-cétose grave, chez un homme de 33 ans, diabétique, fut découverte une obstruction bronchique poly-segmentaire pseudo-tumorale d'origine aspergillaire.

La concordance des examens histologique et sérologique devait permettre d'affirmer le diagnostic, bien que les cultures sur milieu spécial soient restées négatives.

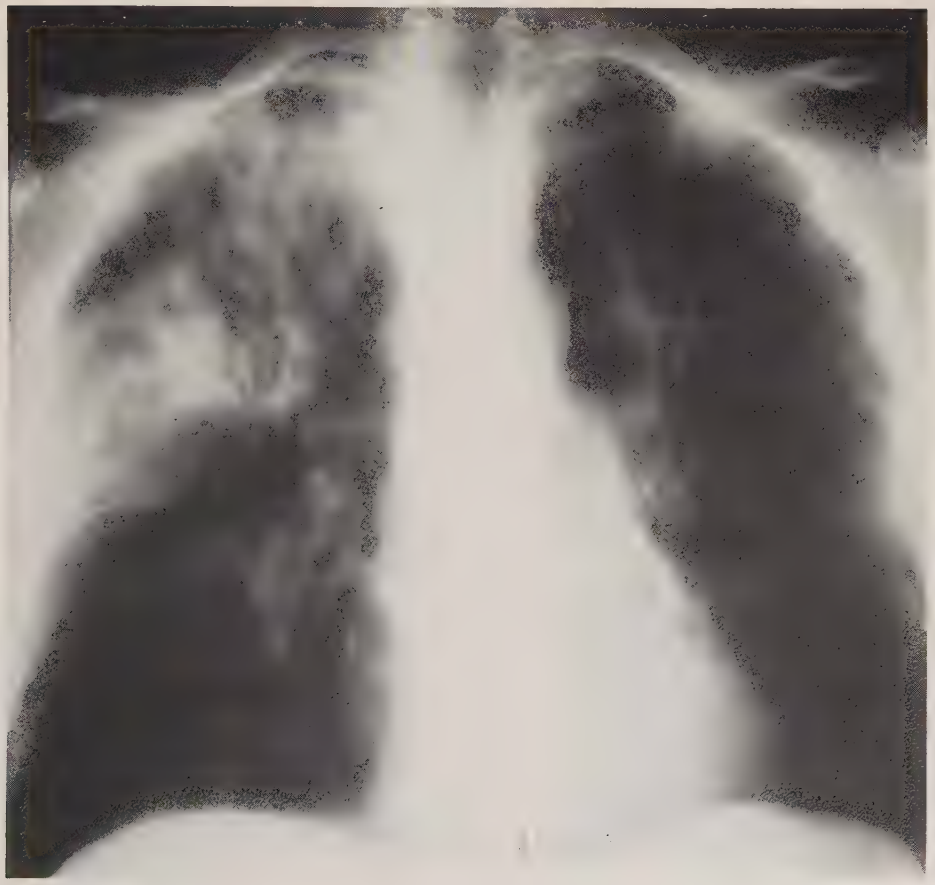
La lenteur de l'amélioration des aspects radiologiques, dont le polymorphisme doit être souligné, contraste avec la guérison assez rapide des obstructions segmentaires bronchiques.

La durée du traitement antifongique (flucytosine) fut de 4 mois ½.

* * *



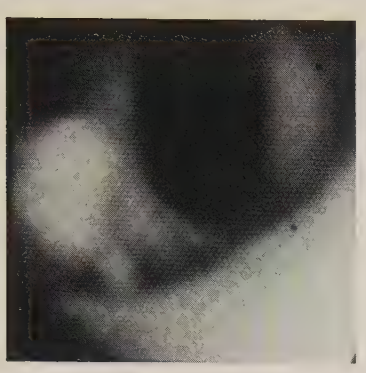
1 - *Opacité arrondie à contours flous du lobe supérieur gauche.*

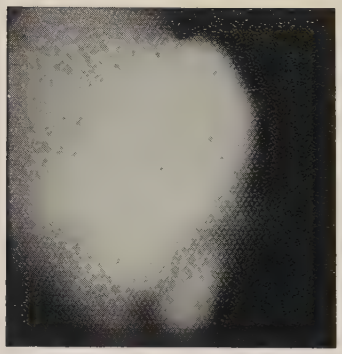


2 - *Important infiltrat excavé du lobe supérieur droit. Discret infiltrat trabéculaire inter-cléido-hilaire gauche.*

3 - *Destruction subtotale du lobe supérieur droit par de volumineuses cavités confluentes.*

4 - *Séquelles rétractiles fibro-emphysémateuses du lobe supérieur droit.*





(1)-(2) *Tumeur blanchâtre saillante, siégeant dans une segmentaire du lobe supérieur droit.*

(3)-(4) *La pince à biopsie étire dans la bronche souche droit sans pouvoir l'arracher une formation allongée de consistance élastique, issue de la bronche lobaire supérieur droite.*

C O M M E N T A I R E S

I - Le rôle de l'endoscopie bronchique a été prédominant.

C'est la persistance d'une image infiltrative au niveau du lobe supérieur droit et l'apparition d'une excavation dans le même territoire après un mois d'antibiothérapie qui nous ont incités à pratiquer un examen endoscopique pour isoler une flore microbienne précise et pouvoir éventuellement mieux adapter l'antibiothérapie au vu de l'antibiogramme.

Aussi, la découverte de l'obstruction de plusieurs bronches segmentaires par des formations blanchâtres, granuleuses, impossibles à retirer par aspiration bronchique et par biopsie, fut-elle une surprise. L'aspect était franchement inhabituel et ne pouvait s'apparenter ni à une tumeur bénigne ou maligne en raison de la diffusion des lésions, ni à une lymphangite carcinomateuse en raison de l'absence d'aspect infiltratif des muqueuses voisines. Une mycose fut donc évoquée d'emblée, ce qui permit d'orienter les recherches anatomo-pathologiques et bactériologiques.

La revue de la littérature française et anglo-saxonne nous a permis de retrouver sous une terminologie variée des aspects comparables.

1° - Certains auteurs ont décrit chez les asthmatiques des moules et des bouchons bronchiques.

D'après les descriptions faites par Ameuille et Tulou (2), Lemoine (52), et surtout Le Melletier (50), les moules bronchiques apparaissent cylindriques ou ramifiés ; ils reproduisent la disposition des bronches normales ; leur couleur est habituellement blanche ou grisâtre, parfois brunâtre teintée de sang ; leur surface brillante est lisse ou reproduit la striation de la muqueuse. Les moules peuvent être creux ou pleins.

Histologiquement, ces formations apparaissent constituées par une substance d'affinités territoriales variables, vaguement disposée en faisceaux, en couches concentriques ou en tourbillons analogues aux spirales de Curshmann. Ils contiennent en plus ou moins grande quantité des leucocytes à un ou plusieurs noyaux, des histiocytes et souvent des éosinophiles ainsi que des cellules bronchiques normales ou métaplasiques. On peut enfin y trouver des germes et des cristaux analogues aux cristaux de Charcot-Leyden. Il existe en fait toute une série d'intermédiaires entre le moulage presque parfait de l'arbre trachéo-bronchique et les bouchons compacts mais informes bien connus chez les asthmatiques. Ainsi Mannes et Severin (56) font état d'une obstruction complète chez un asthmatique de l'orifice lobaire supérieur droit par un énorme bouchon blanc-jaunâtre, compact, à surface lisse arrondie. Aucune technique instrumentale n'obtient l'arrachement de ce bouchon muqueux mais quelques jours plus tard, le malade devait le rejeter au cours d'un violent accès de toux. Aucune étude histologique du bouchon ne semble avoir été faite.

Ces observations sont assez comparables à ce que R. Shaw (80) avait décrit dès I95I sous le terme de "mucoïd impaction of the bronchi". Selon l'auteur, le "moule mucoïde" résulte de "l'accumulation d'une substance glaireuse, gris-verdâtre dans les bronches". Généralement, la lésion se développe dans "une bronche de deuxième ordre au delà de la bifurcation" et dans les deux tiers des cas au niveau des lobes supérieurs. Les antécédents asthmatiques ou bronchitiques sont la règle. Du point de vue histologique, on retrouve des lésions similaires aux précédentes avec infiltration murale bronchique lymphocytaire et éosinophile associée à quelques leucocytes à noyaux polymorphes ; les éléments cartilagineux sont habituellement détruits ; l'épithélium bronchique cilié est remplacé par un épithélium squameux et les espaces alvéolaires sont remplis par un matériel amorphe contenant des lymphocytes et éosinophiles

et éventuellement des cellules géantes ; des cristaux de Charcot-Leyden et des spirales de Curshmann peuvent également être observés.(46).

Depuis la description de Shaw, de nombreux auteurs dont Greer (36), Tsaï (89), Irwin et Thomas (43) ont rapporté de nouvelles observations mais indiscutablement, la plus grande série provient du département de chirurgie thoracique de l'Université du Texas puisqu'en I966 Urschel, Paulson et Shaw (90) ont publié une série de 85 cas incluant ceux de Shaw de I95I (80) et ceux de Shaw, Paulson et Kee de I957 (8I).

2° - D'autres ont pu isoler de l'Aspergillus au sein de ces moules et bouchons bronchiques.

Ainsi, dès la fin du I9ème siècle, Osler avait rapporté l'observation d'une femme de 29 ans qui, pendant onze ans expectora environ tous les trois mois des corpuscules noirâtres de la dimension d'un haricot, presque entièrement constitués par le mycélium et les spores d'un Aspergillus. Young en I926 faisait état d'un nouveau cas d'expectoration d'un corps étranger de la taille d'une amande et renfermant Aspergillus Fumigatus. Plus récemment, Meyer et Rapaud en I962 (57, 58, 59) signalaient le cas d'une jeune femme de 26 ans ayant présenté à trois ans d'intervalle deux opacités du sommet gauche et qui, le lendemain d'une bronchoscopie négative expectorait un corps étranger de la taille d'un pois chiche constitué exclusivement d'Aspergillus Fumigatus. Les auteurs individualisèrent leur observation sous le terme d'aspergillose bronchique à forme obstructive.

Si ces observations laissent bien supposer l'existence de véritables obstructions bronchiques d'origine aspergillaire, il fallut l'étude fondamentale d'Hinson, Moon et Plummer en I958 (39) pour en avoir une description plus précise : ainsi parmi huit observations d'aspergillose bronchique survenant chez des asthmatiques, les auteurs ont pu isoler dans un cas de l'aspergillus au sein d'une masse obstruant une bronche.

Depuis, la littérature mondiale s'est enrichie d'un certain nombre d'observations s'ajoutant au cas d'Hinson, Moon et Plummer. Goldberg en 1962 (35) établit le premier une relation entre "mucoïd impaction" et aspergillose puisque parmi sept asthmatiques au long cours présentant des modifications radiologiques typiques de "mucoïd impaction", Aspergillus Fumigatus fut cultivé dans les crachats et les tests cutanés et bronchiques se révélèrent positifs avec le même Aspergillus.

Par la suite Spotnitz et Overholt (85), Molina et Coll. (62), Stinghe et Coll. (86) isolèrent à leur tour des aspergillus dans des bouchons muqueux et des moules obstruant les bronches de sujets asthmatiques.

Pour intéressantes que soient ces observations, elles diffèrent cependant de la nôtre par la nature de l'obstruction (bouchon muqueux ou moule bronchique), son expulsion possible par la toux et le terrain allergique habituellement rencontré chez ces sujets, bien que selon Katzenstein (46), l'obstruction mucoïde puisse parfois survenir chez des sujets non allergiques lors d'une infection fongique opportuniste.

3° - Aussi, notre observation s'intègre-t'elle plutôt dans le cadre exceptionnel des aspergilloses bronchiques à forme tumorale.

Dans notre revue de la littérature, nous avons ainsi retrouvé deux observations comparables à la nôtre : celle de Minetto et Coll. (6I) d'une part et celle de Jospin et Coll. (45) d'autre part. Dans les deux cas, la bronchoscopie a permis de découvrir chez des sujets non allergiques présentant des opacités segmentaires des formations tumorales intra-bronchiques, blanches ou grisâtres, arrondies obstruant partiellement la lumière de certaines bronches proximales, à la différence des bouchons et moules bronchiques qui siègent plus à la périphérie de l'arbre bronchique. Les biopsies révélaient la nature aspergillaire de ces formations tumorales.

S'il découle de ce qui précède que l'aspergillose bronchique semblait bien l'hypothèse la plus probable, il fallut en fait attendre les résultats de divers examens paracliniques pour la confirmer.

Parmi ceux-ci, l'examen anatomo-pathologique des pièces de biopsie devait jouer un rôle important .

II - En effet, l'étude histologique des pièces de biopsie bronchique devait permettre de poser le diagnostic d'aspergillose bronchique.

Envisageons d'abord quelques considérations d'ordre général avant d'en venir à notre observation.

1° - Histopathologie des mycoses.

L'introduction de champignons pathogènes dans l'organisme s'accompagne de réactions diverses, parfois peu spécifiques, abcès, granulomes, nécroses, parfois plus originales avec une réaction folliculaire de type tuberculoïde ou à corps étrangers avec des cellules géantes macrophagiques contenant des spores ou le parasite lui-même.

Il est classique de décrire une réaction complexe caractérisée par une zone centrale nécrotique ou purulente, cernée d'une réaction histiocytaire avec ou sans plasmode, réalisant ainsi la cocarde classique initialement décrite par Gougerot à propos de la sporotrichose.

La participation de ces différents éléments a été étudiée récemment par Destombes et Ravisse (20,21).

Selon ces auteurs, la présence de polynucléaires n'est pas constante; certains champignons, tels les cryptocoques n'en tolèrent pas ; d'autres, tels les actinomycètes ou les mycétomes suscitent de véritables abcès. Il semble que la structure même du champignon soit responsable de leur présence, inhibant leur tactisme ou l'exaspérant. Il s'agit habituellement de polynucléaires neutrophiles, l'éosinophilie étant infiniment plus rare (phycomycoses).

Les histiocytes, sous une forme ou une autre, sont toujours présents. Il s'agit très souvent de cellules macrophagiques, mono ou poly-nucléées, plasmodiales, dont le cytoplasme peut inclure des débris cellulaires, ou bien encore de cellules épithélioïdes.

L'association nécrose, cellules épithélioïdes, cellules géantes forme un véritable follicule, dont l'intérêt primordial est sa relation avec l'apparition des phénomènes d'hypersensibilité cutanée s'accompagnant d'intradermoréactions spécifiques positives.

Lorsqu'il existe une anergie, les histiocytes prennent un aspect wirchowien avec multiplication intra-cellulaire du parasite.

Ces granulomes comportent par ailleurs de façon constante des lymphocytes et des plasmocytes, dont on sait le rôle dans la production des anticorps circulants.

Suivant leur nature, les champignons sont plus ou moins allergéniques. C'est ainsi que les mycoses profondes non lévuriformes, aspergillose en particulier ou actinomycose, sont peu antigéniques et permettent difficilement l'exécution de tests cutanés mais autorisent la recherche des anticorps circulants, alors que les mycoses à levures ou à sphérules, histoplasmose ou sporotrichose par exemple, sont fortement antigéniques.

2° - Formes anatomiques de l'aspergillose.

Les localisations extrapulmonaires de l'aspergillose sont très variées, tant à la surface des plaies que dans le conduit auditif externe, ou envahissant les parties molles sous forme de mycétome aspergillaire.

Au niveau de l'arbre pulmonaire, l'aspergillus peut être responsable d'un asthme spécifique ou de manifestations allergiques respiratoires sans substratum anatomique caractéristique.

L'atteinte peut être plus marquée et intéresser les bronches, qu'il s'agisse de bronchite asthmatiforme de Renon ou plus habituellement, d'une

bronchite mycosique muco-membraneuse, évoluant vers la chronicité avec greffe d'une aspergillose granulomateuse, développement possible d'atélectasie et bronchectasie.

L'aspergillome bronchectasiant ou mégamycétome intra-bronchectasique de Deve (22) correspond au développement massif d'un bloc mycélien dans une cavité tapissée par un épithélium bronchique. Cette masse s'accroit, refoule le parenchyme sain ; elle est constituée d'un enchevêtrement de filaments mycéliens. Son origine est mal connue ; pour certains, elle se développerait dans une cavité préformée (bulle, emphysème, dilatation bronchique...), alors que d'autres auteurs estiment que l'aspergillome est lui-même l'élément bronchectasiant. L'aspergillome secondaire des cavernes pulmonaires se développe rapidement donnant l'image radiologique caractéristique "en grelot".

L'aspergillose pulmonaire primitive, pseudo-néoplasique plus rare, succède à l'inhalation massive de spores d'aspergillus et constitue un véritable mycétome intra-parenchymateux pulmonaire avec granulome inflammatoire mycosique envahissant le parenchyme et déterminant parfois des métastases à distance.

Dans toutes ces formes anatomiques se retrouvent les structures histologiques précédemment rappelées.

3° - Discussion.

L'observation présentée s'intègre normalement dans le cadre des mycoses et sa localisation n'est pas rare puisqu'il s'agit d'une mycose bronchique infiltrant la paroi.

La réaction tissulaire est plus difficile à mettre en évidence, peut-être du fait de la localisation et d'une résistance particulière des structures pariétales bronchiques. Le foyer nécrotique est cependant bien net. La réaction cellulaire comprend quelques lymphocytes et polynucléaires, les cellules épithélioïdes sont plus rares et aucune cellule géante n'est retrouvée. La topographie

en "cocarde" n'est absolument pas évidente.

Le diagnostic d'agent pathogène est plus délicat. Les filaments du feutrage mycélien sont réguliers, segmentés et ébauchent des ramifications. Leur paroi se colore bien par l'hémalum et on ne retrouve pas de spores, bien que les sections transversales multiples des filaments puissent les simuler.

Sur ces aspects s'élimine le Mucor dont les filaments non segmentés sont plus larges et de diamètre variable. De même, les Candida nepeuvent être retenus car ils possèdent des filaments plus fins, se colorant mal par l'hématéine et sont habituellement riches en fructifications.

Les Actinomycètes et les Nocardia possèdent un mycélium trop fin pour être discutés, malgré les déterminations pulmonaires dont ils sont responsables.

L'aspergillose parait donc le genre le plus probable mais on n'a pas pu observer de tête aspergillaire. Tout au plus retrouve-t'on une disposition radiée de filaments évoquant très fortement des phialides s'insérant sur un conidiophore situé hors du plan de coupe.

En conclusion, du point de vue histologique, cette observation peut donc être intégrée dans le cadre des bronchites mycosiques granulomateuses. Son origine aspergillaire peut être retenue sans équivoque, mais si la détermination du genre aspergillus est aisée, l'histologie doit laisser à d'autres techniques la détermination de l'espèce, tout en sachant que la fréquence de l'expectoration d'aspergillus mort rend parfois très aléatoire la culture de ce champignon.

III - Aspects cliniques et radiologiques de l'aspergillose bronchique obstructive. Particularités de notre observation.

Du point de vue fonctionnel, les manifestations sont très polymorphes puisque l'on peut observer :

- une toux ramenant une expectoration muqueuse ou muco-purulente.

- une dyspnée plus ou moins importante.

- des douleurs thoraciques atypiques.

- des hémoptysies.

- voire l'expectoration de masses mycéliennes dans la variété obstructive non tumorale.

Les signes généraux sont en général importants avec fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement.

L'examen clinique est très variable, parfois strictement normal, ailleurs riche avec râles bronchiques ou plus rarement signes de condensation parenchymateuse.

Radiologiquement, on observe essentiellement des opacités résultant de l'obstruction bronchique,réalisant des aspects d'atélectasie ou de pneumonie de distribution segmentaire, voire de véritable collapsus lobaire ou massif comme l'a rapporté Ellis (29). Secondairement peut apparaître un processus suppuratif avec éventuellement abcédation. Enfin au stade séquellaire, on pourra visualiser par bronchographie des bronchectasies.

De cette description clinique et radiologique, il ressort finalement que les grands traits de la maladie ne sont guère spécifiques et peuvent tout aussi bien évoquer le néoplasme bronchique (cf Sheehan et Schonfeld (82)), la tuberculose, l'abcès pulmonaire ou une pneumonie chronique suppurative.

Dans notre observation, le tableau clinique a été celui d'une broncho-pneumopathie sévère avec fièvre, toux, expectoration muco-purulente abondante et persistante, altération importante de l'état général, majorée par le déséquilibre du diabète.

Les aspects radiologiques observés au cours de l'évolution de la maladie nous amènent à soulever un certain nombre de problèmes.

1° - <u>L'image parenchymateuse gauche, arrondie, constatée à l'entrée et disparue rapidement en moins de cinq jours peut correspondre</u> :

- soit à une pneumopathie aiguë bactérienne rapidement "nettoyée" par

une antibiothérapie à large spectre. Cette pneumonie a déséquilibré le diabète et il est possible que les antibiotiques aient joué un rôle favorisant dans l'éclosion secondaire de l'aspergillose.

- soit d'emblée à une aspergillose bronchique obstructive avec pneumonie segmentaire d'amont. On s'expliquerait alors mal la disparition rapide des lésions parenchymateuses puisque l'obstruction bronchique était retrouvée un mois plus tard au niveau du tronc apico-dorsal gauche.

- soit à une opacité infiltrative transitoire, comparable à l'infiltrat labile de Loeffler, comme il en est fait état dans plusieurs observations d' aspergillose bronchique dont celles d'Hinson, Moon, Plummer (39) et de Mac Carthy et Pepys (55). Cette hypothèse paraît peu vraisemblable dans notre cas, car ces infiltrats labiles ne s'observent guère que dans le cadre de l'aspergillose allergique, chez des sujets atopiques, présentant une hypersensibilité immédiate de type réaginique et une éosinophilie sanguine ainsi que dans les crachats.

Tous ces éléments étant absents chez notre malade, la première hypothèse semble la plus vraisemblable.

2° - La diffusion rapide des lésions parenchymateuses avec excavation secondaire en amont de l'obstruction bronchique peut faire discuter :

- une surinfection bactérienne de l'atélectasie provoquée par l'obstruction bronchique aspergillaire proximale. Les examens bactériologiques réalisés à plusieurs reprises sur les prélèvements endobronchiques ont révélé la présence de bacilles gram négatif la première fois, de staphylocoques et de colibacilles la seconde et de streptocoques la troisième. Si la découverte de staphylocoques n'a rien de surprenant, il parait probable que colibacilles et streptocoques n'étaient que des germes de contamination. Compte-tenu de l'antibiothérapie utilisée (céphalosporine-gentamycine), on peut concevoir que les staphylocoques ont été détruits et il aurait fallu logiquement trouver lors du

prélèvement ultérieur un germe antibiorésistant du genre protéus ou pyocyanique pour expliquer la diffusion puis la persistance des lésions si l'on voulait retenir la nature bactérienne des lésions parenchymateuses. Toutes ces raisons orientent donc plutôt vers :

- une véritable broncho-pneumopathie aspergillaire aiguë et nécrotique, comparable entre autres à deux observations de de Koster et Coll. (48), où il est fait état d'images parenchymateuses étendues avec volumineuses excavations secondaires. Ces aspergilloses surviennent en général, comme nous le verrons par la suite, sur des terrains débilités du fait d'une néoplasie ou d'une hémopathie maligne ou plus couramment par des facteurs iatrogènes en général médicamenteux (antibiotiques, corticoïdes).

3° - Enfin, le retard de l'amélioration radiologique par rapport à la disparition rapide de l'obstruction tumorale endobronchique mérite d'être soulignée :

En effet, un mois de traitement spécifique (dont la moitié à dose insuffisante) entraîna la disparition des lésions endoscopiques à droite, alors que l'amélioration radiologique ne se dessina qu'au deuxième mois, pour ne laisser subsister des images séquellaires qu'à la fin du troisième mois de traitement.

La nature aspergillaire des lésions parenchymateuses paraissant bien vraisemblable, il est dommage de ne pas avoir pu isoler un aspergillus à l'examen mycologique, ce qui aurait permis de pratiquer un antibiogramme sur la souche aspergillaire afin de juger l'efficacité réelle du traitement antifongique.

IV - Place des examens mycologique et sérologique dans notre observation. Intérêt des tests de sensibilisation aspergillaire.

Quelques rappels généraux s'imposent afin de mieux situer nos résultats.

Aspergillus est un champignon faisant partie de :

- la classe des ASCOMYCETES.
- l'ordre des PLECTASCINEAE.
- la famille des ASPERGILLACEAE.

Depuis la première description de Michaelli en 1729, plus de 500 espèces différentes ont été décrites, réparties en 13 groupes dont peu sont pathogènes chez l'homme.

Le plus souvent, Aspergillus Fumigatus est mis en cause mais parfois, il s'agit d'Aspergillus Niger, Glaucus, Flavus, Nidulans voire exceptionnellement Aspergillus Fisheri, Versicolor, Amsteladami.

Le mycélium d'Aspergillus Fumigatus forme en culture un gazon verdâtre voire bleuâtre ou gris, constitué de filaments de deux à trois microns de diamètre.

L'Aspergillus est caractérisé essentiellement par une tête fructifère en forme de pomme d'arrosoir, ce qui lui a valu son nom (du latin Aspergillum : goupillon), et un conodiophore relativement court. Cette tête est hérissée de phialides elliptiques serrés ne recouvrant que la moitié supérieure du renflement et portant chacune une chaînette de conidies arrondies, rarement ovales, le plus souvent incolores.

Les fructifications, claires au début deviennent ensuite jaunâtres, bleues, vertes ou gris foncé à maturité.

Le diagnostic biologique des aspergilloses respiratoires repose essentiellement sur trois examens :

1° - <u>L'examen mycologique</u>.

Il comporte une recherche des éléments fongiques (spores, têtes fructifères et fragments d'hyphes) par l'examen direct des prélèvements puis leur identification par cultures et repiquages sur milieux sélectifs.

Dans l'aspergillose pulmonaire, l'examen le plus courant consiste en

l'examen des crachats, cependant il faut bien reconnaître son infidélité si bien que la plupart des auteurs associe actuellement à cette étude l'examen des sécrétions endobronchiques recueuillies par broncho-aspiration ou mieux encore à l'aide d'un tampon monté stérile et protégé par un tube en verre lors de son introduction dans le bronchoscope (J. Charpin et Coll.).

Les analyses des pièces d'exérèse ou d'autopsie s'avèrent également souvent très fructueuses.

Bien entendu, quelque soit la technique de prélèvement, une asepsie soigneuse est de rigueur ; l'examen direct et l'ensemencement devront être le plus précoce possible, sinon il importe de conserver le prélèvement à + 4° avant l'ensemencement. Les cultures se font sur plusieurs tubes et sont répétées plusieurs fois à 2 et à 7 jours d'intervalle, car l'élimination des spores est intermittente. Elles sont faites sur milieu de Sabouraud, additionné d'antibiotiques pour inhiber le développement bactérien éventuel ; certaines sont conservées à 25°, d'autres à 37°. A cette température, le développement de la plupart des saprophytes est inhibé alors que celui des aspergillus pathogènes est favorisé. La pousse est en général rapide (3 à 4 jours). La culture est surveillée pendant 15 jours. Si une colonie apparaît et semble d'origine aspergillaire, elle est examinée au microscope, puis repiquée en milieu de Czapeck pour identification de l'espèce.

Macroscopiquement, la reconnaissance des colonies se fait sur la couleur de celles-ci dont il faudra suivre l'évolution avec le vieillissement, l'aspect du revers de la culture et le mode de reproduction qui peut s'effectuer d'une manière sexuée ou asexuée.

Microscopiquement, la forme des conodiophores varie selon les espèces, de même que le nombre des rangées de phialides.

Selon ces critères, ont pu être déterminés les caractères des espèces ou groupes d'espèces pathogènes mais le diagnostic spécifique ne peut être

affirmé que par la sérologie.

2° - L'examen sérologique s'avère donc fondamental tant pour les formes cliniquement évocatrices que pour les formes trompeuses ou latentes que l'on cherche à dépister systématiquement.

Plusieurs techniques sont actuellement proposées et nous distinguerons essentiellement deux types de réactions selon l'antigène utilisé :

A - Réactions pratiquées avec des antigènes solubles.

a) Immunoprécipitation : trois techniques utilisent ce principe.

* précipitation en gélose selon la méthode d'Ouchterlony.

On dépose au niveau du puit central de la plaque de gélose quelques gouttes de sérum à étudier alors qu'au niveau des puits périphériques sont mis divers antigènes extraits d'aspergillus pathogènes. Le matériel antigénique utilisé varie selon les auteurs.

La précipitation se manifeste par l'apparition d'une à plusieurs bandes opaques dans la zone comprise entre l'antigène et le sérum contenant les précipitines correspondantes. La lecture des résultats s'effectue après le premier, le deuxième, le cinquième et le septième jour de diffusion. La réponse est considérée positive s'il existe deux arcs de précipitation.

* l'immunoélectrophorèse consiste à faire une séparation électrophorétique de l'antigène, le diagramme obtenu est ensuite révélé par les sérums expérimentaux ou humains. Cette méthode plus précise que la précédente nécessite trois arcs de précipitation pour avoir une quasi-certitude diagnostique car lorsqu'on ne retrouve qu'un ou deux arcs de précipitation, il peut s'agir de fausses réactions positives :

- soit du fait de la présence de protéine C (Longbottom et Peppys (54)), cette substance étant présente dans de nombreux antigènes fongiques,

- soit par communauté antigénique de hasard,

- soit enfin en cas d'inhalations répétées de spores aspergillaires dans le cadre d'un saprophytisme pouvant donner un taux suffisant d'anticorps sériques.

La caractérisation d'une activité enzymatique chymotripsique (11) ou catalasique (88) au niveau de certains arcs de précipitation en augmente encore la sensibilité.

* enfin nous ne ferons que citer l'électrocinérèse qui s'avère plus rapide que la méthode d'Ouchterlony, d'assez bonne sensibilité mais avec possibilité de fausses réactions positives.

b) La réaction de déviation du complément est réalisée selon la technique de Kolmer (71, 96). De réalisation facile, cette réaction donne des réponses à la fois qualitatives et quantitatives, ce qui permet de juger l'aggravation ou l'amélioration de la maladie.

B - Réactions pratiquées avec des antigènes figurés.

a) La réaction d'immunofluorescence (24, 47) consiste à mettre en présence le sérum à étudier (à diverses dilutions) et des frottis ou des coupes obtenues après congélation du parasite : si le sérum contient des anticorps, ceux-ci vont se fixer sur les structures correspondantes du parasite. La préparation est rincée et reçoit une globuline animale, antiglobuline humaine, marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine. Celle-ci se combine à l'anticorps humain

fixé sur le parasite. L'examen en lumière ultra-violette révèle, par la fluorescence localisée qui apparait, l'union antigène-anticorps réalisé lors de la première partie de la réaction. Une réaction positive avec un sérum dilué au moins au 1/20^{e} peut être considérée comme significative.

L'intérêt de la méthode réside dans sa simplicité, sa rapidité (résultat en quelques heures) et sa réponse quantitative ; par contre elle est impropre à identifier l'espèce en cause et il faut alors la compléter par une immunoélectrophorèse ; de plus c'est une méthode trop sensible, pouvant donc donner de faux résultats positifs.

b) La technique immunoenzymatique récemment développée par Hommel et Bidwell en Grande Bretagne et Kien Truong en France (40) et connue sous le sigle E.L.I.S.A. semble voué à un développement certain.

Son principe général est en gros comparable à celui de l'immunofluorescence indirecte, c'est à dire que l'anticorps à tester est pris "en sandwich" entre un antigène connu attaché à un support solide et une antiimmunoglobuline, marquée par conjugaison avec une enzyme et venue se fixer au complexe antigène-anticorps. Le substrat spécifique de l'enzyme est ajouté au tube après lavage éliminant l'excès de conjugué et il se produit alors une réaction colorimétrique dont l'intensité varie avec la quantité d'enzyme présente.

Les résultats sont très satisfaisants avec bonne corrélation à la fois avec les renseignements biologiques de routine et avec les renseignements cliniques.

Par sa simplicité d'éxécution, la possibilité de tester un grand nombre d'échantillons et la nature quantitative des résultats, la technique E.L.I.S.A. représente une addition utile à l'arsenal diagnostique existant. Par ailleurs, sa grande sensibilité (comparable aux techniques radio-immunologiques), la possibilité d'automatisa-

tion suggérée par les travaux récents de Ruitenberg (76) et la faible consommation d'antigène purifié font de cette technique, une technique pleine d'avenir.

3° - Les réactions cutanées allergiques représentent le troisième volet du diagnostic biologique.

Inconstantes et sans intérêt dans l'aspergillome, leur étude apparaît intéressante dans les aspergilloses allergiques, comme l'ont montré Peppys et Coll. (70). En effet, ces auteurs ont pu mettre en évidence deux types de réactions, soit immédiate sous la forme d'une papule apparaissant en trente minutes au point d'injection chez des sujets sensibles (hypersensibilité réaginique), soit tardive apparaissant à la 48^{e} heure et comparable au phénomène d'Arthus (hypersensibilité à précipitines). De plus, il semblait aux auteurs que d'une part, l'hypersensibilité à Aspergillus Fumigatus était en relation avec l'apparition dans certains cas d'une éosinophilie pulmonaire et que d'autre part, la présence d'un anticorps pouvait intervenir dans la production des réactions pulmonaires du type Arthus.

Toutefois, il importe de noter que, si ces réactions ont paru fondamentales dans les années 1960, elles sont assez souvent dénigrées actuellement du fait de leur manque de spécificité : résultats positifs alors que l'on est en présence d'un saprophytisme banal, résultats négatifs dans d'authentiques aspergilloses déclarées.

Toutes ces données vont nous permettre de mieux comprendre les résultats observés chez notre malade et de les situer par rapport aux données de la littérature.

1° - Du point de vue mycologique, les recherches de matériel aspergillaire dans les crachats et les produits d'aspiration bronchique prélevés à chaque fibroscopie sont restées constamment négatives aussi bien à l'examen direct qu'après culture sur milieu de Sabouraud.

Comment interpréter de tels résultats ?

Cambell et Clayton (13) attirent l'attention sur la difficulté d'isoler les aspergillus dans certains cas avérés d'aspergillose, en particulier dans l'aspergillose allergique ou dans l'apergillome.

J. Coudert, J. Despeignes et M. R. Battesti (17) dans une étude portant sur 145 malades atteints d'affections broncho-pulmonaires, constatent que, parmi 25 cas hautement suspects d'aspergillose, présentant par ailleurs des précipitines dans leur sérum, 72% seulement ont des résultats positifs à la culture de leurs produits d'expectoration tandis que 10% de 120 témoins sains ont des cultures positives. Ces résultats nous situent les limites de l'examen mycologique qui peut pêcher par excès ou par défaut.

Dans notre cas, deux explications paraissent plausibles :

- comme nous l'avons vu précédemment, l'expectoration assez fréquente d'aspergillus morts rend souvent très aléatoire la culture de ce champignon.

- de plus, nous nous trouvions en présence d'une véritable tumeur aspergillaire endobronchique que l'aspiration bronchique ne put désagréger. On peut donc très bien imaginer que la seule mise en culture des produits d'aspiration bronchique soit constamment restée négative ; par contre il est vraisemblable que si nous avions mis en culture des fragments biopsiques, les cultures auraient alors été positives.

2° - Du point de vue sérologique, nous avons noté :

- prélèvement du 27 avril 1976 (laboratoire de parasitologie et pathologie exotique de Lyon. Professeur Garin)

. immuno-fluorescence : résultat positif au 1/20^{e}.

. réaction d'Ouchterlony avec les antigènes "aspergillus" positive (2 arcs de précipitation) avec Aspergillus Fumigatus.

- prélèvement du 8 septembre 1976.

. immuno-fluorescence : résultat positif au 1/40^{e}.

. réaction d'Ouchterlony positive avec Aspergillus Fumigatus (2 arcs de précipitation).

Ces données appellent bien entendu un certain nombre de commentaires.

a) ces résultats sont-ils significatifs ?

En ce qui concerne l'imunoprécipitation selon la méthode d'Ouchterlony, nous avons vu que le résultat peut être considéré positif s'il existe au moins deux arcs de précipitation. C'est le cas dans notre observation. De plus, cette réponse apparaît d'autant plus valable que nombre d'auteurs insistent sur la différence notable qui existe entre l'aspergillome d'une part, où un minimum de deux, voire trois bandes doit être requis pour parler d'aspergillose, et le reste de la maladie aspergillaire d'autre part, où les arcs de précipitation requis sont moins nombreux. Enfin, il convient de noter en accord avec Drouhet (24) que certains résultats faibles semblent pouvoir être mis sur le compte d'une insuffisance de la batterie des antigènes utilisés pour le sérodiagnostic.

Quant aux résultats obtenus par immunofluorescence, ils semblent également conformes aux critères de validité, d'autant plus qu'une augmentation du titre d'anticorps a pu être mise en évidence lors du deuxième prélèvement.

b) ces résultats sont-ils spécifiques ?

Chacun des deux examens sérologiques apparaît critiquable.

Les limites de l'immunoprécipitation apparaissent au vu des travaux de Peppys et Coll. (55, 68, 69, 70) d'une part et de Biguet et Coll. (10) d'autre part. Ainsi, Peppys et Coll. ont pu mettre en évidence dans les sérums de malades allergiques des fractions antigéniques communes entre Aspergillus Fumigatus et diverses espèces d'Aspergillus comme A. Flavus, A. Nidulans, A. Niger et A. Terreus ; de plus, certains de ces sérums réagissaient aussi avec Cladosporium Berbarum et Penicillium Notatum et même parfois avec T. Rubrum, T. Meutagrophytes et E. Floccosum. Quant à Biguet et Coll., ces auteurs ont

noté une fraction antigénique commune avec Mucor Mucedo mais aucune avec divers Candida, Saccharomyces, Trichophyton.

Si ces travaux illustrent bien les limites de l'immunoprécipitation simple, il faut bien reconnaître cependant qu'en pratique courante, cet examen reste excellent. Sa spécificité apparaît correcte comme en témoigne l'étude de Longbottom et Peppys (54) sur un groupe témoin sain de 60 personnes où n'a été retrouvée aucune précipitation.

Comparativement, l'immunofluorescence apparaît plus sujette à caution du fait d'une assez grande sensibilité, source assez fréquente de réactions faussement positives.

c) si ces résultats nous permettent légitimement de soupçonner une aspergillose, suffisent-ils pour parler d'aspergillose-maladie ?

La réponse sera négative car le taux modéré des anticorps antiaspergillaires ne permet pas d'exclure formellement un éventuel saprophytisme aspergillaire.

Bien entendu, l'aspergillose-maladie peut être affirmée dans notre cas par la conjonction des données cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques.

d) enfin nous pouvons nous interroger sur la valeur respective des divers examens sérologiques proposés au praticien et sur leur intérêt pratique.

Plusieurs auteurs dont Weill et Coll. (71, 96) en France et Gerber et Jones (30) aux U.S.A. insistent sur l'intérêt de la réaction de déviation du complément, qui théoriquement, apparaît intéressante à plus d'un titre, du fait de sa bonne spécificité, de ses réponses à la fois qualitatives et quantitatives, permettant de suivre l'évolution de la maladie, et enfin de sa relative simplicité. Toutefois, cette réaction reste peu utilisée en sérologie aspergillaire courante, les réactions les plus employées actuellement demeurant

l'immunodiffusion et l'immunofluorescence, éventuellement complétées par des réactions plus complexes parmi lesquelles la technique immunoenzymatique semble vouée à un avenir certain.

3° - Les tests de sensibilisation aspergillaire, non étudiés dans notre observation auraient pu avoir un certain intérêt :

- dans l'étude du terrain en révélant éventuellement une réaction cutanée immédiate ou retardée.

- dans l'interprétation de l'image pulmonaire gauche initiale : en effet, une réponse positive nous aurait plutôt orientés vers un infiltrat pulmonaire labile aspergillaire, comparable aux infiltrats de Loeffler, comme on en voit dans l'aspergillose allergique. L'absence d'éosinophilie concommittante, le terrain non atopique rendent en fait cette hypothèse peu vraisemblable.

V - L'étude du terrain, en particulier immunologique revêt actuellement en matière d'aspergillose une importance certaine et permet une classification nosologique à substratum physiopathologique de la maladie.

Il est remarquable de noter que, malgré un contact quasi-permanent, l'appareil respiratoire humain possède une grande aptitude naturelle à se débarasser des aspergillus, vraisemblablement par l'intermédiaire de macrophages alvéolaires, qui phagocytent et détruisent les spores inhalées.

On conçoit donc très bien que la faillite du système de défense favorise l'éclosion d'infections "opportunistes" fongiques, en particulier aspergillaires. Cependant, l'infection aspergillaire ne se limite pas à ce seul mécanisme et il est indéniable que la préexistence d'un terrain atopique joue également un rôle important dans la pathologie aspergillaire.

Donc deux grands types d'infections aspergillaires s'opposent selon la nature atopique ou non du terrain.

A - Infection aspergillaire survenant sur un terrain atopique.

L'inhalation de spores aspergillaires de même qu'une greffe mycélienne va induire la mise en jeu par l'organisme d'une réponse immunologique spécifique intéressant le poumon ou les bronches et une réponse humorale dont il existe deux types essentiels :

- une réponse humorale générale qui consiste, lors de l'introduction parentérale des antigènes en une prolifération lympho-plasmocytaire avec sécrétion d'immunoglobulines G et M pouvant fixer le complément, ou d'immunoglobulines A ne le fixant pas. Les antigènes sont détruits par cytolyse en présence du complément ou par phagocytose macrophagique, celle-ci étant précédée d'agglutination ou d'opsonisation par les anticorps.

- une réponse humorale locale au niveau de la muqueuse respiratoire. Cette réponse a pour but de détruire les agents infectieux tout en sélectionnant une flore saprophyte, de contrôler la pénétration des substances étrangères et donc de protéger le système immunologique général de stimulations excessives. Cette réponse humorale locale est normalement assurée par une immunoglobuline A dite sécrétoire synthétisée dans les cellules épithéliales de la muqueuse bronchique ; il existe en outre des immunoglobulines E ou encore réagines sécrétées par les plasmocytes de la muqueuse respiratoire et qui ont la propriété de se fixer sur des cellules riches en histamine, sérotonine et bradykinine, comme les mastocytes et les polynucléaires basophiles, pouvant ainsi être à l'origine de réactions anaphylactiques.

Si ces réponses sont bien souvent efficaces, elles peuvent parfois dépasser leur but et avoir des effets secondaires néfastes à l'origine de maladies pulmonaires immunologiques.

C'est ainsi, qu'en se référant aux travaux de Peppys (55) d'une part, de Stinghe et Coll. (86) puis Molina et Coll. (62) d'autre part, on peut distinger en matière d'aspergillose allergique survenant sur un terrain atopique :

1° - l'asthme aspergillaire : ainsi, l'inhalation de spores atmosphériques d'aspergillus chez un sujet allergique, en dehors de tout parasitisme, peut produire un asthme allergique. Cette réaction asthmatique est liée à une hypersensibilité de type réaginique immédiate. En effet, la fixation de l'antigène sur les immunoglobulines E, à leur tour fixées sur les mastocytes, va entraîner la libération de toute une série de substances vasoactives et en particulier de l'histamine.

Cet asthme n'a rien de caractéristique cliniquement et sera évoqué devant la triade :

- présence d'anticorps spécifiques précipitants.
- tests cutanés et tests d'inhalation bronchique à l'extrait d'aspergillus positifs.
- surtout résultat de la désensibilisation spécifique.

2° - l'alvéolite extrinsèque.

Décrite par Pasteur-Valéry-Radot et Giroud en 1928 (66), cette affection, assez rare, est marquée par l'apparition, quelques heures après l'inhalation massive d'aspergillus, d'un tableau clinique et immunologique, comparable à celui de la maladie du poumon de fermier ou de la maladie des éleveurs d'oiseaux, avec fièvre et dyspnée précoces, réticulo-micronodulation sur le cliché thoracique, réponse semi-tardive aux tests cutanés et d'inhalation et anticorps précipitants anti-aspergillaires dans le sérum. Ces troubles disparaissent en dehors du contage.

3° - l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique décrite par Hinson en 1952. Elle associe une hypersensibilité immédiate de type réaginique et une hypersensibilité semi-retardée à précipitines. Selon Waren et Rose (95), le champignon responsable de la réaction allergique

immédiate, serait secondairement capté par l'oedème local et les sécrétions bronchiques ; des complexes immuns diffuseraient alors à partir de cette source d'antigènes vers les régions alvéolaires, déterminant une réponse immunologique de type semi-retardée (à immunoglobulines G), provoquant alors un véritable phénomène d'Arthus local.

De telles observations apparaissent relativement fréquentes dans la littérature ; nous citerons en perticulier la grande série rapportée en 1968 par A. H. Henderson (38).

Cliniquement, on assiste à des épisodes fébriles récidivants avec aggravation de la symptomatologie respiratoire habituelle de l'asthmatique, expectoration muco-purulente, abondante, parfois émission de moules bronchiques, accompagnés de manifestations dyspnéiques paroxystiques.

Radiologiquement, il s'agit habituellement d'infiltrats mal limités, de topographie variable d'un épisode à l'autre, non systématisés, disparaissant complètement sans séquelles. On peut également voir des opacités pseudo-tumorales ou des atélectasies.

La bronchoscopie permet parfois de retrouver les bouchons muqueux décrits dans le premier chapitre. Ainsi, 8 des 32 cas d'aspergillose allergique rapportés par Henderson avaient une "mucoïd impaction" des bronches. Enfin la bronchographie peut révéler des bronchectasies. Inversement, la plupart des cas de "mucoïd impaction" des bronches ou de bouchons muqueux d'origine aspergillaire rentrent dans le cadre de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique puisqu'ils surviennent en général sur un terrain atopique et présentent lorsque les études immunologiques ont été suffisamment poussées :

- une hypersensibilité de type réaginique, objectivée par les

classiques tests cutanés et d'inhalation mais surtout, comme le soulignent Roy Patterson et Coll. (67) d'une part et Bardana et Coll. (6) d'autre part, par un dosage radioimmunologique des immunoglobulines E, qui sont particulièrement élevées en phase aiguë, à tel point que la simple détection par double diffusion classique utilisant des anti-immunoglobulines E semble suffisante. Toutefois, il peut arriver dans certains cas que, par suite d'une fixation cellulaire des immunoglobulines E, le taux des immunoglobulines E circulantes s'avère paradoxalement bas en phase aiguë.

- une hypersensibilité semi-retardée avec précipitines sériques et réaction semi-tardive des tests cutanés et d'inhalation. Par immunofluorescence (cf Waren - 95), on peut noter un dépôt périvasculaire bronchique d'immunoglobulines G et M et de la fraction B_1 C du complément avec de nombreux éosinophiles.

Les critères permettant d'affirmer l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique apparaissent donc précis.

En conclusion, nous soulignerons la relation apparemment étroite entre aspergillose et terrain atopique, en général asthmatique. Si l'on s'explique aisément que l'aspergillus puisse constituer un allergène source d'asthme au même titre que certaines poussières, pollens..., la relation terrain allergique-aspergillose broncho-pulmonaire en particulier obstructive apparait moins évidente ; deux explications semblent plausibles :

- par association de gravité, l'aspergillose broncho-pulmonaire est peut-être mieux détectée chez l'asthmatique.
- les sujets qui développent une aspergillose broncho-pulmonaire ont en général un asthme sévère, cortico-dépendant. On peut donc très bien concevoir que ce traitement corticoïde puisse, en dimi-

nuant les mécanismes de défense immunitaire, favoriser l'éclosion d'une infection opportuniste, aspergillaire en l'occurence. Bien sûr, seule une étude rétro- et prospective étudiant l'incidence réelle de l'aspergillose dans une population saine et chez les asthmatiques permettrait de situer exactement l'intrication des deux affections.

B - Infection aspergillaire survenant sur un terrain non atopique.

1° - il peut s'agir d'une aspergillose opportuniste par faillite des systèmes de défense du fait de facteurs locaux ou généraux.

a) facteurs généraux

* ce peut être le stade terminal d'une leucose, d'un cancer ou d'une maladie de système. A cet égard, l'étude de Meyer et Coll. (60) parait intéressante, puisque les auteurs, à propos d'une série assez importante d'aspergillose compliquant des affections malignes, soulignent que l'incidence de l'aspergillose est sept fois plus élevée chez des patients atteints de maladie de Hodgkin ou de lymphome. Ainsi, lors de la première moitié de 1971, 41% des morts recensés par les auteurs lors d'une acutisation leucémique, avaient à l'évidence une aspergillose.
R. C. Young et Coll. (99) soulignent également l'extrême fréquence des affections malignes du système réticulo-endothélial dans les aspergilloses graves. Ainsi, parmi 98 cas d'aspergillose invasive répertoriés par les auteurs, 84 sujets étaient atteints de telles affections, les autres cas survenant lors de collagénoses, néoplasies diverses. Notons enfin que dans cette importante

série, n'a été noté qu'un seul cas d'affection pulmonaire chronique préalable.

De Koster et Coll. (48) ont relevé quant à eux un seul cas de néoplasie (gastrique) sur douze cas d'aspergillose broncho-pulmonaire aiguë.

Enfin rappelons l'observation de Jospin et Crinquette (45) où l'aspergillose bronchique obstructive ne constituait en fait qu'un épiphénomène d'un épithélioma pulmonaire glandulaire de type papillaire.

* Bien entendu, si les affections malignes constituent en elles-mêmes une source d'infections opportunistes, il est indéniable que leurs traitements favorisent aussi l'éclosion de ces affections, qu'il s'agisse de traitement antimitotique ou corticoïde.

D'une façon plus générale, tout traitement immunosuppresseur, corticoïde ou antibiotique peut être à l'origine d'une infection opportuniste et en particulier d'une aspergillose.

C'est ce qu'il ressort de l'article de De Koster et Coll. (48) soulignant l'importance des facteurs favorisants iatrogènes volontiers intriqués ; ainsi, parmi 12 cas d'aspergillose broncho-pulmonaire aiguë :

- 9 patients recevaient des antibiotiques avant et pendant leur hospitalisation ; 3 d'entre eux ont également reçu de la gentamycine par voie endo-trachéale avant la mise en évidence d'aspergillus.
- 2 sujets ont reçu des immunosuppresseurs.
- 4 sujets ont reçu transitoirement des corticoïdes.

- 1 cas d'aplasie médullaire médicamenteuse a été recensé.

- 2 transplantés rénaux ont également développé une aspergillose aiguë alors qu'ils recevaient une corticothérapie importante. De telles observations semblent relativement fréquentes chez les transplantés rénaux voire cardiaques (cf observation de Drouhet et Dupont - 25) du fait de l'aggressivité des traitements immunosuppresseurs utilisés.

De ces facteurs iatrogènes médicamenteux, doivent être rapprochés les facteurs iatrogènes "mécaniques". Ainsi, il ressort de l'étude précédente que, parmi 7 sujets atteints de bronchopneumopathie chronique sévère ayant contracté une aspergillose aiguë, 4 ont été ventilés artificiellement par intubation puis trachéotomie. L'aspergillose s'étant rapidement déclarée dans l'unité de soins intensifs, la contamination semble à mettre sur le compte de la ventilation assistée et bien sûr des thérapeutiques associées.

* Signalons enfin qu'une avitaminose B a pu être invoquée dans quelques cas d'aspergillose.

L'ensemble de ces facteurs généraux, par le biais d'une altération profonde de la défense phagocytaire du tissu pulmonaire favorisera plutôt l'éclosion d'aspergilloses pulmonaires aiguës ou subaiguës, localisées ou disséminées, voire de véritables septicémies aspergillaires.

Cliniquement, le tableau est grave associant des troubles généraux (hyperthermie, amaigrissement, asthé-

nie) et des signes respiratoires (dyspnée, toux, expectoration muqueuse ou muco-purulente, parfois hémoptysies).

La radiologie n'a rien de spécifique. On pourra voir des images de condensation pseudo-lobaire unique ou multiple, des opacités nodulaires, et même perfois des adénopathies médiastinales.

Bronchoscopie, biologie n'apportent pas d'argument diagnostique formel, si bien que le diagnostic ne pourra être posé qu'au vu de l'imunologie.

En fait, il faut reconnaître que bien souvent, le diagnostic n'est porté que sur l'examen anatomo-pathologique après exérèse ou biopsie pulmonaire voire même autopsie car l'évolution spontanée est en général défavorable, aboutissant à la mort dans un tableau d'asphyxie aiguë avec dissémination secondaire ou extension aux tissus voisins. L'évolution traitée est moins bien connue du fait de la rareté des cas publiés.

b) Les facteurs locaux par opposition favoriseront essentiellement le développement d'aspergilloses intracavitaires.

Il s'agit d'affections pulmonaires préalables d'évolution chronique (bronchectasie) ou plutôt de type séquellaires (cavités kystiques ou bulleuses à parois minces, cavernes détergées) en relation avec l'arbre bronchique. Dans 90 % des cas, ce sont des séquelles tuberculeuses volontiers multiples et étendues du fait d'un traitement insuffisant, ayant favorisé les rechutes ou la résistance aux anti-tuberculeux. Les autres cas sont à mettre sur le compte de nom-

breuses affections : pneumoconiose (93), suppurations broncho-pulmonaires ou gangrènes, cancer excavé, sarcoïdose (16), scléroses pulmonaires primitives ou radiothérapiques, histoplasmose, hydatidose, affections broncho-pulmonaires congénitales.

Ainsi, les spores aspergillaires inhalées, vont pénétrer dans des cavités détergées où elles ne rencontrent pas de défense phagocytaire et peuvent germer, formant un feutrage mycélien, la truffe aspergillaire, qui remplit progressivement la cavité. C'est ce que Léon-Kindberg (53) en 1936 avait dénommé "tumeur mycosique". Par la suite, divers vocables furent utilisés pour décrire la maladie : mégamycétome intrabronchectasique (Deve en 1938 - 22), aspergillome bronchectasiant primitif (Monod en 1951 -63), aspergillome simple lorsque sa nature secondaire apparaît évidente.

Quoiqu'il en soit, le symptôme majeur révélateur en est habituellement l'hémoptysie, volontiers isolée mais très suggestive chez des sujets présentant des cavités résiduelles, elle est probablement liée à une toxine sécrétée par l'aspergillus et à une hypervascularisation bronchique à son contact.

Parfois, seule la radiographie donne l'éveil en montrant une image typique de grelot intracavitaire. Ailleurs, ce sera une simple modification de l'aspect cavitaire qui alertera.

De toute manière, la recherche des précipitines sériques s'impose et donnera le diagnostic.

L'évolution est très variable, opposant la latence totale avec mort du champignon in situ, aux évolutions foudro-

yantes par hémoptysie.

2° - L'aspergillose bronchique à forme obstructive apparaît bien particulière.

Elle réalise habituellement le tableau d'une atélectasie lobaire ou segmentaire secondaire à l'obstruction bronchique.

Cliniquement, s'associent fièvre, toux, douleurs thoraciques et parfois expectoration de masses mycéliennes.

La bronchoscopie joue un rôle fondamental et permet de retrouver soit des bouchons ou des moules bronchiques siégeant en général assez distalement, soit exceptionnellement, comme dans notre observation, des véritables tumeurs endobronchiques.

La sérologie reste habituellement modérément élevée et l'on ne retrouve pas de réaction cutanée.

Elle survient semble-t'il plutôt sur des bronches pathologiques ou chez des sujets présentant des désordres immunitaires.

C'est ainsi que Minetto et Coll. (61) d'une part et Katzenstein et Coll. 46) d'autre part, distinguent :

- une variété allergique avec réactivité générale qui peut être assimilée à l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique précédemment décrite.

- une variété obstructive simple sans manifestation allergique survenant dans le cadre d'une infection opportuniste.

Notre observation s'intègre donc parfaitement dans ce cadre rare puisque :

a) notre sujet n'était pas atopique.

Il n'a en effet jamais présenté de manifestations asthmatiques ou d'équivalents asthmatiques.

L' absence d'élévation des immunoglobulines E à l'immunoélectrophorèse sanguine laisse présumer une absence d'hypersensibilité immédiate de type réaginique mais ne permet en aucun cas de l'éliminer formellement. Les techniques radio-immunologiques dosant les immunoglobulines E sériques globales (R.I.S.T. ou radio-immuno-sorbent-test) et les immunoglobulines E spécifiques (R.A.S.T. ou radio-allergo-sorbent-test), beaucoup plus précises, compte-tenu cependant des réserves précédemment formulées concernant la fixation éventuelle des immunoglobulines E sur les membranes cellulaires, auraient permis d'éliminer cette hypersensibilité avec plus de certitude.

L'étude des tests cutanés et de provocation (inhalation en particulier) aurait enfin utilement complété l'étude du terrain immunologique.

b) notre sujet était fragilisé par :

- une décompensation acido-cétosique d'un diabète évoluant depuis plusieurs années.
- une antibiothérapie à large spectre, prescrite dès l'admission du malade.

Ces deux facteurs ont donc favorisé l'éclosion d'une infection fongique opportuniste, en l'occurence une aspergillose bronchique qui avait la particularité d'être pseudo-tumorale et de s'accompagner de lésions nécrotiques parenchymateuses particulièrement étendues et persistantes.

Au terme de ce chapitre, il apparait pour plusieurs raisons que les risques de rechute ne sont pas négligeables chez notre malade. En effet, on sait que les lésions cavitaires pa-

renchymateuses résiduelles constituent un terrain particulièrement propice à l'éclosion d'une nouvelle aspergillose ou d'une autre mycose, soit à l'occasion d'un déficit immunitaire passager, soit à la suite d'un déséquilibre de la flore bactérienne saprophyte par mécanisme de compétition.

VI - Notre dernier chapitre sera consacré aux thérapeutiques antifongiques puis aux constatations faites à propos de notre observation.

A - Le traitement médical des aspergilloses est essentiellement fondé sur l'antibiothérapie antifongique. Si de nombreux produits possèdent bien in vitro une activité fongicide et fongistatique sur les aspergillus, seuls quelques-uns sont utilisables in vivo du fait de la toxicité de la plupart d'entre eux. Les seuls antifongiques utilisables jusqu'à présent se limitaient aux polyènes, produits par les actinomycètes. Ces substances inhibent la croissance de nombreux champignons lévuliformes ou filamenteux, saprophytes ou pathogènes, mais leur toxicité par voie parentérale limite en général leur utilisation à la voie orale.

Un nouveau produit de synthèse, totalement différent des précédents est apparu il y a quelques années : la flucytosine.

1 - Parmi les diverses substances offertes au praticien, les plus utilisées sont :

a) la nystatine.

Alors que le produit possède in vitro une activité fongistatique et fongicide vis à vis de nombreux champignons dont l'aspergillus, ses effets apparaissent inconstants sur les mycoses viscérales, telle l'aspergillose lorsque l'on utilise le produit per os à des doses de 3 à 10 millions d'unités. Ceci s'explique par la mauvaise absorption

digestive du produit. Seules quelques observations font état dans la littérature de succès thérapeutiques dans des cas de bronchite aspergillaire sans tumeur mycosique et encore avec de fortes doses de nystatine (5 millions d'unités par jour) et de façon prolongée. (37).

La toxicité de la nystatine par voie générale a finalement fait abandonner cette utilisation du produit; par contre, les aérosols de nystatine (25 000 unités dans 5ml de sérum physiologique, 2 fois par jour pendant plusieurs semaines) semblent efficaces en particulier dans les cas de bronchite aspergillaire.

b) l'amphotéricine B, peu assimilable par voie digestive, a le gros avantage de pouvoir être utilisée par voie intra-veineuse. Bien sur, de nombreux incidents et accidents liés à l'hépato-néphrotoxicité du produit ont été rapportés, mais il semble qu'en utilisant l'amphotéricine B selon un protocole rigoureux, avec une surveillance étroite (doses progressives de 0,1 mg/kg à 1 mg/kg, perfusions lentes sous couvert de corticoïdes, surveillance biologique hépatique et rénale) l'on puisse obtenir des résultats valables.

Malheureusement, les cas de guérison restent exceptionnels (65), bien qu'il semble logique de croire à l'efficacité du produit dans les bronchites aspergillaires du fait de sa bonne diffusion.

c) la pimaricine.

Substance très toxique par voie parentérale, la pimaricine ne pourra être utilisée qu'en aérosols du fait de sa très mauvaise absorption digestive. Charpin (15) reconnait l'efficacité de la méthode et préconise 3 aérosols par jour pendant 6 semaines.

d) la flucytosine.

A la différence des autres substances, il ne s'agit pas d'un anti-

biotique sécrété par les actinomycètes mais d'un produit de synthèse.

Il possède de nombreux avantages par rapport aux produits proposés jusqu'à présent :

- large spectre antifongique mais activité irrégulière vis à vis des Aspergillus tant in vitro que chez l'animal. Aspergillus Fumigatus s'est révélé l'espèce la plus sensible vis à vis du produit.

- administration par voie orale avec bonne absorption digestive. La posologie requise en matière d'aspergillose est de 150 à 200 mg/kg /jour pendant 60 à 360 jours.

- possibilité depuis peu d'utiliser la voie parentérale. L'injection doit se faire par perfusion lente I.V. sur 24 heures en utilisant des flacons de 250 ml contenant 2,5 grammes de flucytosine. La posologie précédente reste valable. Cette nouvelle présentation permet une utilisation plus pratique du produit, car il faut reconnaître que la prise de 20 cp. de flucytosine par jour pendant plusieurs semaines n'est pas toujours bien acceptée par le malade.

- possibilité d'association à l'amphotéricine B en perfusions.

- toxicité modérée du produit : les principales manifestations d'intolérance sont d'ordre digestive, allergique, hépatique et surtout hématologique.

. les troubles digestifs sont habituellement banals à type de nausées, vomissements, diarrhée.

. de rares réactions allergiques sous forme d'érythème, urticaire, infiltrat pulmonaire, fièvre ont été signalés par Atkinson (3).

. du point de vue hépatique, il s'agit de perturbations généralement transitoires des tests fonctionnels avec élévation des transaminases et des phosphatases alcalines.

• par contre, si bien souvent les modifications hématologiques sont mineures et passagères (anémie, chute du taux d'hémoglobine, leucopénie et thrombopénie), il a été rapporté un certain nombre de manifestations hématologiques sévères à type d'aplasie médullaire réversible (Bennett) ou non (Record), et d'agranulocytose (Remington).

• enfin, il semble que le produit ne soit pas néphrotoxique par lui-même, toutefois, il importe de suivre la fonction rénale en cours de traitement et d'adapter la posologie du produit suivant la clearance de la créatinine.

En ce qui concerne les résultats du traitement par la flucytosine, on peut dire que le produit semble efficace vis à vis des phénomènes péritumoraux et bronchiques diffus ainsi que sur les manifestations générales (26) mais son efficacité semble pratiquement nulle vis à vis des tumeurs aspergillaires qui relèvent de la chirurgie.

Ainsi :

- dans une série de 13 cas d'aspergillose dont 8 cas d'abcès pulmonaires, 3 cas d'aspergillose pulmonaire aiguë, 1 cas d'empyème et 1 cas d'aspergillose méningée, Atkinson et Israel (3) font état de 6 guérisons, 5 améliorations et 2 échecs.

- Cueva (18) fait part également de 2 bons résultats en matière d'aspergillose pulmonaire.

- Israel (44) souligne l'efficacité de la flucytosine pour réduire les infections aspergillaires post-opératoires ainsi que dans les formes fébriles avec signes de bronchite ou de pneumopathie diffuse.

- par contre de Koster et Coll. (48) font état de 3 cas d'asper-

gillose broncho-pulmonaire aiguëtraités sans succès par la flucytosine associée à l'amphotéricine B.

2 - S'il ressort de cette revue thérapeutique que certains produits et en particulier la flucytosine, possèdent une action anti-aspergillaire certaine par voie générale, il ne faut pas pour autant négliger les thérapeutiques adjuvantes, qu'il s'agisse :

a) des aérosols : ainsi nystatine, amphotéricine B et surtout pimaricine possèdent des effets certains dans les bronchites aspergillaires.

b) les instillations endobronchiques, par cathétérisme dirigé, des mêmes produits semblent également bénéfiques en cas de bronchite aspergillaire.

c) enfin, nous ne ferons que citer les injections transpariétales proposées en France par Brouet (12) dans les aspergillomes. Cette méthode n'est pas cependant dénuée de risques et les résultats en sont incertains.

B - Dans notre cas, la thérapeutique a consisté en l'association de :

- flucytosine pendant une période de 4 mois ½ . Les doses utilisées ont été :

  . de 100 mg/kg/jour pendant les 15 premiers jours.

  . avant de passer à 200 mg/kg/jour pendant 1 mois.

  . et enfin à nouveau 100mg/kg/jour pendant 3 mois.

Signalons l'absence de complications en cours de traitement, tant hématologique qu'allergique, hépatique ou digestive. La fonction rénale est restée normale malgré les associations antibiotiques concommitantes.

- aérosols biquotidiens d'abord de nystatine pendant 15 jours puis d'amphotéricine B pendant 1 mois.

- antibiothérapie à spectre de plus en plus large : pénicilline, ampicilline, thiophénicol, associations ampicilline-gentamycine puis céphalosporine-gentamycine.

Deux périodes s'opposent en ce qui concerne les résultats :

- une période d'aggravation de l'état clinique, radiologique et endoscopique pendant les 3 premières semaines de traitement.

- puis, alors que la dose de flucytosine venait d'être passée de 100 mg/kg/jour à 200 mg/kg/jour et que l'amphotéricine B remplaçait la nystatine dans les aérosols, on devait constater au début du 2ème mois de traitement une disparition des formations pseudo-tumorales droites, malgré leur persistance à gauche. Par la suite, l'amélioration de l'état général et endoscopique était constante, à tel point, qu'après 2 mois de traitement, la 4ème fibroscopie bronchique s'avérait totalement normale. Par contre, les lésions parenchymateuses devaient persister beaucoup plus longtemps.

Tout ceci tend donc à prouver l'efficacité de la flucytosine à la posologie de 200 mg/kg/jour alors qu'à 100 mg/kg/jour, le produit semble peu efficace. Cette constatation n'a rien de surprenant car elle vient corroborer les données habituelles posologiques de la flucytosine dans l'aspergillose, puisque la plupart des auteurs préconise l'utilisation de doses "fortes", de l'ordre de 150 à 200 mg/kg/jour. Ne négligeons pas pour autant l'intérêt des thérapeutiques associées, parmi lesquelles les aérosols d'amphotéricine B semblent s'être révélés plus efficaces que ceux de nystatine.

La reproductibilité de nos résultats est bien entendu critiquable car nous ne disposons que d'un cas.

Aucune observation d'aspergillose bronchique obstructive répertoriée ne faisant état de l'utilisation de flucytosine, nous ne pouvons que faire des comparaisons avec les autres thérapeutiques utilisées jusqu'alors.

Ainsi, Meyer et Rapaud (57, 58, 59) signalent la guérison de leur cas par l'expectoration de la masse mycélienne.

Molina et Coll. (62) semblent avoir obtenu de bons résultats avec l'utilisation d'amphotéricine B en aérosols et en instillations endobronchiques alors que la corticothérapie, malgré la nature allergique de l'aspergillose semble avoir été dépourvue d'efficacité.

Stinghe et Coll. (86), en dépit de l'utilisation du même protocole n'ont obtenu que de modestes résultats.

Les auteurs anglo-saxons paraissent enfin porter un vif intérêt à l'utilisation d'agents mucolytiques in situ, comme l'acétylcystéine. (43, 46).

En conclusion, il apparait que l'association de flucytosine per os (à la dose de 200 mg/kg/jour) et d'aérosols d'amphotéricine B s'est révélée efficace sur des formations tumorales aspergillaires endobronchiques. La guérison des lésions nécrotiques parenchymateuses fut par contre beaucoup plus tardive.

* * *

C O N C L U S I O N S

Chez un homme de 33 ans, hospitalisé pour coma diabétique acidocétosique, l'aggravation sous antibiothérapie d'une pneumopathie excavée du lobe supérieur droit, fit pratiquer une fibroscopie bronchique. Celle-ci objectiva une obstruction bronchique polysegmentaire, pseudo-tumorale, dont l'origine aspergillaire fut affirmée par plusieurs examens anatomopathologiques et sérologiques successifs. La guérison fut obtenue à l'issue d'un traitement antifongique (flucytosine) de quatre mois et demi.

Cette observation occupe une place originale dans la pathologie aspergillaire broncho-pulmonaire : par la nature pseudo-tumorale de l'obstruction, elle s'apparente au classique aspergillome intracavitaire alors que par son siège bronchique, polysegmentaire, elle appartient au groupe hétérogène des aspergilloses bronchiques.

Les données endoscopiques très particulières, les preuves histologiques et sérologiques ainsi que l'absence de terrain asthmatique ou atopique permettent de la classer dans le groupe exceptionnel des aspergilloses bronchiques à forme tumorale, qu'il faut individualiser de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

L'origine aspergillaire ou bactérienne de l'atteinte parenchymateuse associée n'est pas clairement démontrée.

Le terrain diabétique a certainement joué un role favorisant essentiel.

L'efficacité thérapeutique de la flucytosine mérite d'être soulignée.

La découverte d'observations comparables et l'étude approfondie du terrain immunologique permettraient d'affiner la classification nosologique des aspergilloses, encore trop imprécise.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 19 août 1977

Le Doyen,

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABELANET. R.

Mycoses broncho-pulmonaires.

Anatomie pathologique. p. 537. t.I. Flammarion Editeur. 1969.

2 - AMEUILLE et TULOU.

Obstruction bronchique mortelle par moule muqueux solidifié.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris. 1944. p. 161.

3 - ATKINSON. G.W, ISRAEL. H.L.

5 fluorocytosine treatment of meningeal and pulmonary aspergillosis.

Am. J. Méd. 1973. 55, 4, 496-504.

4 - BADER. G.

Die Viszeralen Mycosen.

1 vol. G. Fische éd. Iena. 1965.

5 - BAKER. R. D.

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.

1 vol. Springer Ed. 1971.

6 - BARDANA. E. J.

The general and specific humoral immune response to pulmonary aspergillosis.

Am. Rev. Respir. Dis. 1975 - 112, 6, 799 - 805.

7 - BARIETY. M, POULET. J, MONOD. O, de BRUX. J.

Aspergillose aiguë purement pulmonaire à forme de cancer bronchique.

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1957, 73, 397.

8 - BARIETY. M et POULET. J.

Les manifestations respiratoires de l'aspergillose autres que l'aspergil-

lome bronchique.

Revue du Prat. 1961, XI, n° 30, p. 31.

9 - BIGUET. J, HAVEZ. R, TRAN VAN KY P.

Les possibilités d'application aux champignons de la méthode d'Ouchterlony et de l'immunoélectrophorèse.

C. R. Acad. Sciences. 1959 - 249 - 895.

10 - BIGUET. J, TRAN VAN KY P, CAPRON. A, FRUIT. J.

Analyse immunochimique des fractions antigéniques solubles d'aspergillus fumigatus. Ordre d'apparition des anticorps expérimentaux du lapin ; comparaison de ces derniers avec des anticorps naturels humains.

C. R. Acad. Sciences. Paris. 1962, 254, 3760 - 3770.

11 - BIGUET. J, TRAN VAN KY P, FRUIT. J et ANDRIEU. S.

Identification d'une activité chymotrypsique au niveau des fractions remarquables de l'extrait antigénique d'aspergillus fumigatus. Répercussion sur le diagnostic immunologique de l'aspergillose.

Rev. Imm. Paris - 1967, 31, 317.

12 - BROUET. G LIOT. F, DEMANGE. J, NEVOT. P.

Traitement local de l'aspergillose pulmonaire par injections transpariétales d'Amphotéricine B.

J. Fr. Chir. Thor. 1964, 18, 789.

13 - CAMBELL. M.J, CLAYTON. Y.M.

Bronchopulmonary Aspergillosis. A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis.

Amer. Rev. Respir. Dis. 1966, 89, 186 - 196.

14 - CARLSON. V, MARTIN. J, KEEGAN. J and DAILEY. J.

Roentgenographic features of mucoïd impaction of the bronchi.

Am. J. Roentgenol. 1966, 96, 947.

15 - CHARPIN. J, OHRESSER. P, BOUTIN. C, AUBERT. J.

Aspergillose pulmonaire allergique.

J. Franç. Méd. et Chir. Thorac. 1967 , 21, 517 - 524.

16 - COROLLER. J, MOIGNETEAU. C, LUCAS. J, VERMEIL. C.

Aspergillose et sarcoïdose.

J. Fr. Méd. Chir. Thorac. XX - 1966, 7, 789 - 798.

17 - COUDERT. J, DESPEIGNES. J et BATTESTI. M. R.

Résultat d'une enquête sérologique relative à l'aspergillose.

Lyon Médical - 1966, 216, 1573 - 1580.

18 - CUEVA. V.J, BENZ. M.C, NAVARRO. B.E.

Control de candida y aspergillus con 5 fluorocytosina en patologia respiratoria.

Rev. Méd. Hosp. Gen. (Mex.) 1973, 36, 1, 33 - 43.

19 - DESBORDES. J et DUCROCQ. A.

Les formes atypiques de l'aspergillose bronchopulmonaire.

Rev. de Tub. et Pneumol. 1967, 31, 277 - 294.

20 - DESTOMBES. P.

Histopathologie des mycoses.

Arch. Inst. Pasteur Algérie - 1968, 46, 5 - 36.

21 - DESTOMBES. P et RAVISSE. P.

Les granulomes inflammatoires d'origine fongique.

Ann. Anat. Path. 1976, 21, 99 - 116.

22 - DEVE. F.

Une nouvelle forme anatomo-pathologique de mycose pulmonaire primitive : le mégamycétome intrabronchectasique.

Arch. Méd. et Chir. App. Resp. 1938, 13, 5, 337 - 361.

23 - DROUHET. E.

Champignons opportunistes et mycoses iatrogènes.

Bull. Inst. Pasteur - 1972, 70, 391 - 464.

24 - DROUHET. E, CAMEY. L et SEGRETAIN. G.

Valeur de l'immunoprécipitation et de l'immunofluorescence indirecte dans les aspergilloses broncho-pulmonaires.

Ann. Inst. Pasteur. 1972, 123, 379 - 395.

25 - DROUHET. E, DUPONT. B.

Mycoses au cours des traitements immunosuppresseurs : quelques observations privilégiées.

Bull. Soc. Fr. Mycologie. Méd. 1975, 4, 1, 7 - 10.

26 - DROUHET. E, FELIX. H.

Pharmacologie de la flucytosine.

Symposium "flucytosine", Neuilly, 12 nov. 1973.

27 - DROUHET. E, SEGRETAIN. C, PESLE. G et BIDET. L.

Valeur de la recherche des précipitines sériques en milieu gélifié pour le diagnostic des aspergilloses pulmonaires.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1963, 17, 654 - 659.

28 - DUCROCQ. A.

Les aspergilloses atypiques ou soit-disant telles.

Thèse Méd. Paris. 1967.

29 - ELLIS. R. H.

Total collapse of the lung in aspergillosis.

Thorax. 1965, 20, 118.

30 - GERBER. J.D., JONES. R. D.

Immunologic significance of aspergillin antigens of 6 species of Aspergillus in the serodiagnosis of aspergillosis.

Am. Rev. Resp. Dis. 1973, 108, 1124 - 1129.

31 - GERNEZ - RIEUX. Ch, BIGUET. J, VOISIN. C, CAPRON. A, TRAN VAN KY. P.

Diagnostic immunologique des aspergilloses broncho-pulmonaires.

Presse Médicale. 1963, 71, 31, 1541.

32 - GERNEZ - RIEUX. Ch., BIGUET. J, VOISIN. C, CAPRON. A, BALGAIRIES. E et TRAN VAN KY. P.

Diagnostic sérologique des aspergilloses broncho-pulmonaires par immunoélectrophorèse.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1963, 17, 663 - 676.

33 - GERNEZ - RIEUX. Ch, BIGUET. J, VOISIN. C, WATTEL. F.

Apport des techniques de diagnostic immunologique à la connaissance de l'aspergillome broncho-pulmonaire.

Poumon. 1968, 24, 3, 307.

34 - GERNEZ - RIEUX. Ch., VOISIN. C, AERTS. C, WATTEL. F, et GOSSELIN. B.

Aspergillose expérimentale du cobaye. Etude dynamique du rôle des macrophages alvéolaires dans la défense des voies respiratoires après inhalation massive de spores d'aspergillus fumigatus.

Rev. Tub. 1967, 31, 6, 705.

35 - GOLDBERG. B.

Radiological appearances in pulmonary aspergillosis.

Clin. Radiol. 1962, 13, 106.

36 - GREER. A.E.

Mucoïd impaction of the bronchi.

Ann. Int. Med. 1957, 46, 506.

37 - GUERIN. J.C, WORHLE. R, KALB. J.C.

Les thérapeutiques médicales des aspergilloses pleuro-pulmonaires.

J. Méd. Lyon - 5 mai 1972.

38 - HENDERSON. A.H.

Allergic aspergillosis. Review of 32 cases.

Thorax. 1968, 23, 501.

39 - HINSON. K. F. W., MOON. A.J. et PLUMMER. N. S.

Bronchopulmonary aspergillosis. A review and report of eight new cases.

Thorax. 1952, 7, 317 - 333.

40 - HOMMEL. M, KIEN TRUONG. T, BIDWELL. D. E.

Technique immuno-enzymatique (E.L.I.S.A) appliquée au diagnostic sérologique des candidoses et aspergilloses humaines.

La Nouvelle Presse Médicale. 1976, 5, n°41, 2789 - 2791.

41 - HUTCHESON. J. B., SHAW. R. R., PAULSON. D. L., KEE. J. L.

Mucoïd impaction of the bronchi.

Am. J. Clin. Pathol. 1960, 33, 427.

42 - IKEMOTO. H.

Treatment of pulmonary aspergilloma with amphotericin B.

Arch. Int. Med. 1965, 598, 115.

43 - IRWIN. R. S., THOMAS. H. M. III.

Mucoïd impaction of the bronchus - Diagnosis and treatment.

Am. Rev. Resp. Dis. 1973, 108, 955.

44 - ISRAEL. L. H.

Traitement conservateur de l'aspergillose compliquant une sarcoïdose.

6ème conférence internationale de la sarcoïdose. Tokyo. 11 - 15 sept. 72 in ACTUA, 1973, 5, 83, 76 - 77.

45 - JOSPIN. G., CRINQUETTE. J., LASSURE. P., ODENT. P.

Tuberculose, aspergillose ou cancer broncho-pulmonaire ?

Bulletin Mémoire Soc. Méd. Passy. 1967, 33, 77, 13 - 23.

46 - KATZENSTEIN. A. L. , LIEBOW. A. A., FRIEDMAN. P. J.

Bronchocentric granulomatosis, mucoïd impaction and hypersensitivity reactions to fungi.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1975, vol. 111, 4, 497 - 531.

47 - KIEN. TRUONG. Th.

Intérêt de l'immunofluorescence dans les aspergilloses pulmonaires et pleurales.

Bulletin de la Soc. Méd. d'Hauteville. 1972., 39e année. p. 57 à 59.

48 - de KOSTER. J.P., TOMBROFF. M., VEREERSTRAETEN. J., YOURASSOWSKY. E, KENTOS. P, KAHN. R, GOTTIGNIES. P, DECONINCK. J.

L'aspergillose broncho-pulmonaire aiguë.

Lille Méd. 1973, 18, 9, 1062 - 1074.

49 - LAHOURCADE. M.

COnception renouvelée de l'aspergillose humaine primitive. Les aspergilloses superficielles en nappe, l'aspergillose muco-membraneuse.

Path. Biol. 1962, 10, 21 - 24., 1661 - 1666.

50 - LEMELLETIER. J. et CAULET. R. T.

Moules bronchiques (bronchite plastique).

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1958, XII, 237.

51 - LEMELLETIER. J, DAUVET. Ph., GARNIER. Ch. , CAULET. R.T.

Bronchectasie pleine à contenu solide. Aspect pseudo-tumoral.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1958, XII, 485;

52 - LEMOINE. J.

Moules bronchiques et pathologie bronchique.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1950, p. 208.

53 - LEON - KINDBERG, PARAT et NETTER.

Tumeur mycosique du poumon (aspergillose pulmonaire primitive pseudo-cancéreuse)/

La Presse Médicale. 1936, 92, 1834 - 1837.

54 - LONGBOTTOM. J.C., PEPPYS. J.

Pulmonary aspergillosis : diagnostic and immunological significance of antigens and C. substance in Aspergillus Fumigatus.

J. Pathol. Bact. 1964, 88, 141.

55 - MAC - CARTHY. D. S. and PEPPYS. J.

Allergic bronchopulmonary aspergilllosis. Clinical immunology, clinical features.

Clin. Allergy. 1971, 1, 261.

56 - MANNES. P. et SEVERIN. A.

Manifestations récidivantes d'obstruction bronchique par de volumineux bouchons muqueux.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1958, XII, 164.

57 - MEYER. A.

L'aspergillose bronchique à forme obstructive.

Bulletin de la Soc. Méd. d'Hauteville. 1963, XXX^{e} année.

58 - MEYER. A. et RAPAUD. G.

Atélectasie pulmonaire par aspergillose bronchique obstructive.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1962, 16, 757 - 768.

59 - MEYER. A. et RAPAUD. G.

L'aspergillose bronchique à forme obstructive.

Bull. Soc. Méd. Hop. Paris. 1962, 113, 107 - 116.

60 - MEYER. R. D., YOUNG. L. S., ARMSTRONG. D. and YU. B.

Aspergillosis complicating neoplasic disease.

The Amer. J. of Méd. 1973, 54, 1, 6 - 15.

61 - MINETTO. E., PRINOTTI. C., GALLI. E. et BRUNO. G.

Les syndromes d'obstruction bronchique par aspergillose.

Ann. d'Oto-Laryng. 1966, 83, 139.

62 - MOLINA. Cl., CHEMINAT. J. Cl., BRUN. J., COUDAT. P.

L'aspergillose broncho-pulmonaire ou maladie de Hinson.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1970, 14, n°7, 794.

63 - MONOD. O., PESLE. G. et SEGRETAIN.

L'aspergillome bronchectasiant.

Presse Médicale. 1951,59, 1557.

64 - MORGAN. A.D.,BOGOMOLETZ. W.

Mucoïd impaction of the bronchi in relation to asthma and plastic bronchitis.

Thorax. 1968, 23, 356.

65 - ORIE.N.G.M. et Coll.

Growth of Aspergillus in human lung, aspergilloma and aspergillosis.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1960, 82, 5, 649 - 662.

66 - PASTEUR VALERY RADOT et GIROUD. P.

Sporomycose des pelleteurs de grains.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris. 1928,52, 1632.

67 - PATTERSON. R.

Serum immunoglobulin levels in pulmonary allergic aspergillosis and certain other lung diseases, with special reference to Ig. E.

Am. J. Med. 1973, 54, 16 - 22.

68 - PEPPYS. J.

Possible role of precipitins against aspergillus fumigatus.

Amer. Rev. Respir. Dis. 1964, 90, 465.

69 - PEPPYS. J.

Recherches sérologiques dans l'aspergillose.

Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd. n° 3 - Séance du 19 juin 1961.

70 - PEPPYS. J., RIDDEL. R.W., CITRON. K. M., CLAYTON. Y. M., SHORT. E.J.

Clinical and immunologic significance of aspergillus fumigatus in the sputum.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1959, 80, 167 - 180.

71 - PESLE. G.D. et WEILL.

Kolmer quantitatif pour le diagnostic et la surveillance des aspergilloses.

La Presse Médicale - 1969, 77, 296.

72 - REDAELLI. P., ROSSI. L., PALAZZI. D.

Bronchopneumomicosi aspergillari nell'uomo et trattamente antibiotico.

Arch. Ital. Anat. e Istol. Patol. XXVIII.

73 - RENON. L.

Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme.

Un vol. 1897 - Masson Editeur.

74 - RENON. L.

L'aspergillose, maladie primitive.

Congrès internationnal de Médecine - Paris - 1900.

75 - ROUJEAU. J. et CHELLOUL. N.

Anatomie Pathologique Générale.

Un vol. Sandoz Editeur.

76 - RUITENBERG. E. J., LJUNGSTRÖM. I., STEERENBERG. P. A., BUYS. A.

Application of immunofluorescence and immunoenzyme methods in the serodiagnosis of Trichinella spiralis infection.

Ann. N. Y. Acad; Sci., 1975, 254, 296 - 303.

77 - SAFIRSTEIN. B., D'SOUZA, SIMON, PEPPYS.

Five year follow-up of broncho-pulmonary aspergillosis.

Am. Rev. Respir. Dis. 1973, 10&, 450.

78 - SANERKIN. N, SEAL. R. and LEOPOLD. J.

Plastic bronchitis, mucoïd impaction of the bronchi and allergic broncho-pulmonary aspergillosis and their relationship to bronchial asthma.

Ann. Allergy - 1966, 24, 586.

79 - SEGRETAIN. G. et M^{me} VIEU. M.

Formes parasitaires des Aspergillus dans l'aspergillose bronchique.

Pathologie et Biologie - 1957, 5, 1281 - 1289.

80 - SHAW. R.

Mucoïd impaction of the bronchi.

J. Thorac. Surg. 1951, 22, 149.

81 - SHAW. R., PAULSON. D., KEE. J.

Mucoïd impaction of the bronchi. A study of 36 cases.

Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis. 1957, 76, 976.

82 - SHEEHAN. V. and SCHONFELD. M.

Mucoïd impaction simulating tumor. Report of a case.

Radiol. 1963, 80, 811.

83 - SICRE. G.

L'aspergillose respiratoire. Revue de la littérature à propos de 7 observations.

Thèse de Médecine. Rouen 1976. (L 3515).

84 - SMITH. W. and CLARK. F.

Mucoïd impaction of the bronchi.

Aust. Ann. Med. 1964, 13, 40.

85 - SPOTNITZ. M. and OVERHOLT. E.

Mucoïd impaction of the bronchi associated with aspergillus.

Dis. Chest. 1967, 52, 93.

86 - STINGHE. R., ZOI. A., KERCEA. V., VASILACHE. V.

Aspergillose bronchique allergique accompagnée d'obstructions bronchiques mucoïdes successives d'aspect pseudo-tumoral.

J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1969, 23, 581.

87 - THOM and RAPER.

Manual of aspergilli.

Un vol. Williams and Wilkins. 1945 - Baltimore.

88 - TRAN VAN KY. P., BIGUET. J., VANCELLE. T.

Etude d'une fraction antigénique d'aspergillus fumigatus support d'une activité catalasique. Conséquence sur le diagnostic immunologique de l'aspergillose.

Rev. d'Immun. Paris. 1968, 32, n°1 -2, 37 - 57.

89 - TSAI. S. and JENNE. J.

Mucoïd impaction of the bronchi.

Am. J. Roentgenol. 1966, 96, 953.

90 - URSCHEL. H. C., PAULSON. D. and SHAW. R.

Mucoïd impaction of the bronchi.

Ann. Thor. Surg. 1966, 2, 1.

91 - VAN BREUSEGHEM. R.

Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire.

Un vol. 1966. Masson Editeur.

92 - VIDAL. J., MICHEL. F.B., SERRE. A., MONTIGNOUL. C.

Moyens de défense généraux et locaux de la muqueuse respiratoire.

Rev. Prat. Paris - 1971, 21, n°3, 423.

93 - VOISIN. C., LENOIR. L., GRAILLES. M., SERGEANT. Y. H., PECQUEUR. C., WALLAERT. C. et DELEPOUILLE. E.

Aspergillose broncho-pulmonaire et pneumoconiose du mineur de charbon. Etude clinique, radiologique et pronostique de 85 observations.

Lille Médical. 1972, 17, 8, 1180 - 1185.

94 - VOISIN. C., WATTEL. F., WALLAERT. C.

Mycoses broncho-pulmonaires.

E.M.C. - 3, 1970, 6003 J 10, 1 - 11.

95 - WARREN. W.P., ROSE. B.

Hypersensitivity broncho-pulmonary aspergillosis.

Dis. Chest. 1969, 55, 415.

96 - WEILL. C.P., PESLE. G.D., MEHL. P.

Diagnostic des affections à aspergillus par déviation du complément.

Ann. Biol. Clin. 1969, 27, 1 - 2, 87 - 91.

97 - WILSON. W.

Mucoïd impaction of the bronchi.

Br. J. Radiol. 1964, 37, 590.

98 - WOEHRLE. R., GUERIN. J.C. et KALB. J.C.

Etat actuel du traitement médical des aspergilloses pulmonaires et pleurales.

Bull. de la Soc. Méd. d'Hauteville. 1972. 39^{e} année, p. 77 - 80.

99 - YOUNG. R.C., BENNETT. J. E., VOGEL. C.L., CARBOWE. P.P., DE VITA. V.T.

Aspergillosis. The spectrum of disease in 98 patients.

Medicine - 1970, 49, 147.

* * *

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION P. 1

OBSERVATION P. 2

COMMENTAIRES P. 7

I - ROLE DE LA FIBROSCOPIE BRONCHIQUE P. 7

1 - Moules et bouchons bronchiques chez les asthmatiques. P. 7

2 - Moules et bouchons bronchiques contenant de l'Aspergillus. P. 9

3 - L'aspergillose bronchique à forme tumorale. P. 10

II - ROLE DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE P. 11

1 - Histopathologie des mycoses. P. 11

2 - Formes anatomiques de l'aspergillose. P. 12

3 - Discussion. P. 13

III - DONNEES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES P. 14

1 - Discussion à propos de l'image parenchymateuse gauche arrondie constatée à l'entrée. P. 15

2 - Discussion à propos de la diffusion rapide des lésions parenchymateuses. P. 16

3 - Discussion à propos du décalage entre l'amélioration radiologique et endoscopique. P. 17

IV - PLACE DES EXAMENS MYCOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE DANS NOTRE OBSERVATION. INTERET DES TESTS DE SENSIBILISATION ASPERGILLAIRE. P. 17

- Rappels

1 - L'examen mycologique P. 18

2 - Les examens sérologiques P. 20

A - Réactions pratiquées avec des antigènes solubles. P. 20

a) immunoprécipitation

b) réaction de déviation du complément

B - Réactions pratiquées avec des antigènes figurés. P. 21

a) immunofluorescence

b) technique immunoenzymatique

3 - Les réactions cutanées allergiques. P. 23

- Interprétation de nos résultats P. 23

1 - Du point de vue mycologique. P. 23

2 - Du point de vue sérologique. P. 24

3 - Intérêt des tests cutanés. P. 27

V - ETUDE DU TERRAIN. CLASSIFICATION NOSOLOGIQUE DE LA MALADIE ASPERGILLAIRE. P. 27

A - Les infections aspergillaires survenant sur un terrain atopique. P. 28

1 - L'asthme aspergillaire P. 29

2 - L'alvéolite extrinsèque P. 29

3 - L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique P. 29

B - Les infections aspergillaires survenant sur un terrain non atopique. P. 32

1 - L'aspergillose opportuniste favorisée par : P. 32

a) des facteurs généraux

b) des facteurs locaux.

2 - L'aspergillose bronchique à forme obstructive. P. 37

VI - TRAITEMENTS ET RESULTATS P. 39

A - Traitement médical des aspergilloses P. 39

1 - Substances offertes au praticien P. 39

a) la nystatine
b) l'amphotéricine B
c) la pimaricine
d) la flucytosine.

2 - Thérapeutiques adjuvantes P. 43

B - Considérations thérapeutiques à propos de notre cas P. 43

CONCLUSIONS P. 46

BIBLIOGRAPHIE P. 48

* * *